

# Effekt av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status

*Har vitamin D-tilskudd effekt på  
muskelfunksjon hos god trente personer*

André Colin Klæboe Baumann



Masteroppgave i ernæring

UNIVERSITETET I OSLO

Juli 2013



# Effekt av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status

*Har vitamin D-tilskudd effekt på muskelfunksjon hos godt trente personer*

Masteroppgave i ernæring

André Colin Klæboe Baumann



Veiledere:

Christine Helle, Truls Raastad, Lene F. Andersen

Avdeling for ernæringsvitenskap, det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juli 2013

© André Colin Klæboe Baumann

2013

Effekt av vitamin D-tilskudd på muskelfunksjon hos godt trente personer

André Colin Klæboe Baumann

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Forord

Denne masteroppgaven ble til mellom mai 2012 og juli 2013 på Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

Masterprosjektet ble startet av Ernæringsavdelingen ved Olympiatoppen i samarbeid med Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo. Studien er en pilot for en intervensjonsstudie på vitamin D-status for toppidrettsutøvere som Olympiatoppen planlegger å gjøre senere. Studien ble planlagt i løpet av våren og høsten 2012, og ble gjennomført i løpet av vinteren og våren 2013.

Til alle deltakere som var med i studien; takk for at dere tok dere tid til å være med på studien og for dedikasjonen deres.

Jeg ønsker å rette en stor takk til mine veiledere Christine Helle, Lene F. Andersen og Truls Raastad. Til Christine; takk for en solid oppfølging gjennom hele oppgaven og de profesjonelle rådene jeg har fått og interessante diskusjonene vi har hatt. Takk for at du har gitt meg muligheten til å bli en del av Ernæringsavdelingen på Olympiatoppen. Til Truls; takk for alle gode tips underveis i forhold til oppgaven og for at du hjalp meg med å sette meg inn i et nytt fagfelt. Til Lene; takk for grundig gjennomgang av oppgaven i sin helhet. Tusen takk til dere alle tre for et godt samarbeid.

Takk til Håvard Wiig for hjelp med datainnsamling, testing av forsøkspersoner og organisering av intervensjon. Takk til Hege N. Østgaard for blodprøvetaking og DXA-testing. Takk til Geir Holden for datainnsamling og testing av forsøkspersoner

Jeg ønsker også å takke Kristoffer Hellton og Marit Veierød for god hjelp med de statistiske analysene. Takk til Monica H. Carlsen for hjelp med spørreskjemaet.

Til slutt vil jeg takke min familie for god støtte gjennom hele oppgaven, og en ekstra takk til mamma for gjennomlesing av oppgaven. Tusen takk til min kjære Ingvild S. Danke for din støtte og forståelse.

Oslo, juli 2013,

André Baumann



# Sammendrag

**Bakgrunn:** Vitamin D har mange viktige funksjoner i kroppen, og ved mangel kan dette påvirke benhelsen, immunforsvaret og muskelfunksjon. De fleste studiene på effekten av vitamin D tilskudd på muskelfunksjon er gjort på eldre personer, og få intervensjonsstudier er så langt gjort på godt trente personer eller idrettsutøvere.

**Hensikt:** Å studere effekten av to ulike doser vitamin D-tilskudd på godt trente personer. Hovedmålet var å undersøke effekten av de to protokollene for vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status etter 8 uker med tilskudd, og dernest å studere den forventede økningen i 25(OH)D-status påvirket testosteronnivåer, muskelmasse og muskelstyrke hos deltakerne.

**Metoder:** Serum 25(OH)D ble målt hos 71 potensielle deltakere ved screening i november/desember 2012. Deltakere med 25(OH)D-status under 75 nmol/L ble invitert med videre i studien. Ved intervensjonsstart i januar 2013 hadde vi 51 deltakere som ble randomisert til placebo eller til daglig tilskudd med 76 eller 152 µg vitamin D<sub>3</sub>. Totalt fullførte 44 deltagere den 8 uker lange intervensjonen. Testosteron og muskelmasse (målt med DXA) ble målt ved intervensjonsstart og slutt. Måling av muskelstyrke ble gjort ved hjelp av 1 repetisjon makisimum (RM) i benk- og benpress, samt maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon (MISK); målt ved 100 ms, 300 ms og høyest kraft registrert gjennom hele kontraksjonen.

**Resultater:** Ved intervensjonsstart var gjennomsnittlig 25(OH)D-status i placebo-, 76 µg- og 152 µg-gruppen henholdsvis  $52 \pm 14$ ,  $55 \pm 13$  og  $53 \pm 15$  nmol/L. Ved intervensjonsslutt hadde 76 µg- og 152 µg-gruppen økt signifikant i 25(OH)D-status, til henholdsvis  $91 \pm 20$  og  $126 \pm 18$  nmol/L, mens placebogruppen hadde en signifikant reduksjon til  $42 \pm 14$  nmol/L. Det ble imidlertid ikke funnet noen signifikante endringer i testosteronnivå, muskelmasse eller muskelstyrke i løpet av intervensjonsperioden.

**Konklusjon:** I denne studien gjort på 44 trente mannlige og kvinnelige deltakere, resulterte tilskudd av vitamin D i en signifikant økning i 25(OH)D-status. Imidlertid ble det ikke funnet noen endringer i deltakernes testosteronnivåer, muskelmasse eller i styrkeprestasjoner. Dette kan indikere at vitamin D-tilskudd ikke hadde en målbar effekt på disse parametrene i studien vår. Det er viktig for fremtidige studier at det benyttes standardiserte trenings- og tilskuddsprotokoller for å minimere konfunderende faktorer.





# Forkortelser

|                         |  |
|-------------------------|--|
| ° N                     | Breddegrader nord                          |
| 1RM                     | 1 repetisjon maksimum                      |
| 25(OH)D                 | 25-hydroksyvitamin D                       |
| 25(OH)D <sub>3</sub>    | 25-hydroksykolekalsiferol                  |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D | 1,25-dihydroxyvitamin D                    |
| ATP                     | Adenosintrifosfat                          |
| KMI                     | Kroppsmasseindeks                          |
| Cm <sup>2</sup>         | Kvadratcentimeter                          |
| CoA                     | Koenzym A                                  |
| D <sub>2</sub>          | Ergokalsiferol                             |
| D <sub>3</sub>          | Kolekalsiferol                             |
| DXA                     | Dual-energy X-ray absorptiometry           |
| FT                      | Fritt testosteron                          |
| G/cm <sup>2</sup>       | Gram per kvadratcentimeter                 |
| IGF1                    | Insuline-like Growth Factor 1              |
| IU                      | Internasjonal enhet = 25 ng = 0,025 µg     |
| MHC                     | Myosin Heavy Chain = Tunge kjeden i myosin |
| MISK                    | Maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon |
| MS                      | Millisekund                                |
| NNR                     | Nordic Nutrition Recommendations           |
| NO                      | Nitrogenoksid                              |
| O <sub>2</sub>          | Oksygen                                    |
| PTH                     | Parathyroideahormon                        |
| REK                     | Regional Etisk Komité                      |
| RyR                     | Ryanodinreseptor                           |

|           |  |
|-----------|--|
| VDR       | Vitamin D-reseptor                             |
| SR-ATPase | Sarkoplasmatisk retikulum-adenosintrifosfatase |
| T         | Testosteron                                    |
| UVA       | Ultrafiolett A-stråling                        |
| UVB       | Ultrafiolett B-stråling                        |

# Innholdsfortegnelse

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1      | Introduksjon .....   | 1  |
| 1.1    | Vitamin D metabolisme.....   | 2  |
| 1.2    | Vitamin D og fysiologiske funksjoner.....  | 4  |
| 1.3    | Vitamin D kilder.....  | 4  |
| 1.3.1  | Kilder i kosten .....  | 4  |
| 1.3.2  | Kosttilskudd .....   | 4  |
| 1.3.3  | Soleksponering .....   | 5  |
| 1.4    | Anbefalt inntak av vitamin D .....   | 6  |
| 1.4.1  | Konsekvenser av for høyt inntak av vitamin D.....  | 6  |
| 1.5    | Referanseverdier for vitamin D-status.....   | 7  |
| 1.6    | Vitamin D-inntak og vitamin D-status i Norge .....   | 9  |
| 1.7    | Vitamin D-inntak og vitamin D-status hos idrettsutøvere.....   | 10 |
| 1.8    | Randomiserte kontrollerte studier på effekten av vitamin D-tilskudd .....  | 11 |
| 1.8.1  | Effekt av forskjellige doser vitamin D .....   | 11 |
| 1.8.2  | Effekt av vitamin D <sub>2</sub> versus D <sub>3</sub> .....   | 12 |
| 1.8.3  | Betydning av frekvens av vitamin D-tilskudd.....   | 12 |
| 1.9    | Skjelettmuskulatur .....   | 13 |
| 1.9.1  | Muskelfibertyper .....   | 13 |
| 1.9.2  | Motoriske enheter og muskelfiberplastisitet .....  | 13 |
| 1.9.3  | Kalsiumregulering i skjelettmuskulatur .....   | 14 |
| 1.9.4  | Inhibering av RyR i skjelettmuskulatur .....   | 14 |
| 1.9.5  | Testosteron og muskelfunksjon.....   | 14 |
| 1.9.6  | Testosteron og vitamin D .....   | 15 |
| 1.10   | Vitamin D relatert til skjelettmuskulaturens funksjon .....  | 16 |
| 1.10.1 | Vitamin D og kalsium- og fosfathomeostase .....  | 16 |
| 1.10.2 | Vitamin D-reseptor i skjelettmuskulatur .....  | 18 |
| 1.10.3 | Randomiserte kontrollerte studier på vitamin D <sub>3</sub> og muskelfunksjon hos yngre personer og/eller idrettsutøvere ..... | 18 |
| 2      | Hensikt .....  | 21 |
| 2.1    | Problemstillinger .....  | 21 |
| 3      | Utvalg og metode .....   | 23 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.1   | Studiedesign.....  | 23 |
| 3.2   | Utvalg .....   | 24 |
| 3.2.1 | Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier .....                          | 25 |
| 3.2.2 | Styrkeberegning .....  | 25 |
| 3.3   | Metode .....   | 25 |
| 3.3.1 | Vitamin D-tilskuddene .....  | 25 |
| 3.3.2 | Blodprøver.....  | 26 |
| 3.3.3 | Testing av 1 repetisjon maksimum (RM).....                                 | 27 |
| 3.3.4 | Testing av maksimal voluntær isometrisk styrke av kneekstensorene (MISK) . | 29 |
| 3.3.5 | Skjema for registrering av treningsvaner .....                             | 29 |
| 3.3.6 | DXA-måling.....  | 29 |
| 3.4   | Etiske retningslinjer .....  | 30 |
| 3.5   | Statistiske analyser .....   | 30 |
| 4     | Resultater.....  | 31 |
| 4.1   | Utvalg .....   | 31 |
| 4.2   | Endring i 25(OH)D-status .....   | 32 |
| 4.3   | Effekt av vitamin D-tilskudd på testosteronnivå .....                      | 34 |
| 4.4   | Effekt av vitamin D-tilskudd på muskelmasse .....                          | 35 |
| 4.4.1 | Muskelmasse .....  | 35 |
| 4.5   | Effekt av vitamin D-tilskudd på muskelstyrke .....                         | 35 |
| 4.5.1 | 1 RM tester .....  | 35 |
| 4.5.2 | Maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene.....                 | 37 |
| 5     | Diskusjon.....   | 40 |
| 5.1   | Utvalg .....   | 40 |
| 5.1.1 | Utvalgets størrelse og frafall .....                                       | 40 |
| 5.1.2 | Utvalgets representativitet.....   | 41 |
| 5.1.3 | Karakteristikker ved utvalget .....  | 41 |
| 5.2   | Metode .....   | 41 |
| 5.2.1 | Vitamin D-tilskuddene .....  | 42 |
| 5.2.2 | Styrketester og trening .....  | 42 |
| 5.3   | Resultater .....   | 43 |
| 5.3.1 | Serum 25(OH)D-status hos forsøkspersonene ved intervensjonsstart .....     | 43 |
| 5.3.2 | Effekten av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status .....                     | 44 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 5.3.3 | Effekten av vitamin D-tilskudd på testosteronnivå ..... | 45 |
| 5.3.4 | Effekten av vitamin D-tilskudd på muskelmasse .....     | 46 |
| 5.3.5 | Effekten av vitamin D-tilskudd på muskelstyrke .....    | 46 |
| 5.3.6 | Styrker og svakheter ved studien .....                  | 48 |
| 6     | Konklusjon .....  | 49 |
|       | Litteraturliste .....                                   | 50 |
| 7     | Vedlegg .....   | 60 |

# Oversikt over tabeller

|   |    |
|---|----|
| Tabell 1 Innhold av vitamin D i forskjellige matvarer .....                                   | 4  |
| Tabell 2 Innhold av D-vitamin fra forskjellige preparater .....                               | 5  |
| Tabell 3 Anbefalt daglig inntak av vitamin D for voksne .....                                 | 6  |
| Tabell 4 Grenseverdier for 25(OH)D-status .....   | 7  |
| Tabell 5 Anbefalte referansenivåer for 25(OH)D-status og vitamin D-inntak .....               | 8  |
| Tabell 6 Inntak av vitamin D med og uten tilskudd blant forskjellige aldersgrupper i Norge... | 9  |
| Tabell 7 Gjennomsnittlig inntak av vitamin D .....  | 9  |
| Tabell 8 Oversiktstabell over studier som ser på vitamin D-status til idrettsutøvere. ....    | 11 |
| Tabell 9 Oversikt over randomiserte kontrollerte studier. ....                                | 20 |
| Tabell 10 Fordeling av piller i gruppene .....  | 26 |
| Tabell 11 Oppvarmingsprosedyren for 1 RM-testing for benkpress og benpress.....               | 27 |
| Tabell 12 Forsøkspersonenes alder og antropometri ved intervensjonsstart.....                 | 31 |
| Tabell 13 Blodprøveresultatene til forsøkspersonene ved intervensjonsstart .....              | 31 |
| Tabell 14 Styrkeresultatene til forsøkspersonene ved intervensjonsstart.....                  | 32 |
| Tabell 15 Endring i testosteronnivå fra intervensjonsstart til –slutt.....                    | 35 |
| Tabell 16 Endringer i fettfri masse fra intervensjonsstart til –slutt .....                   | 35 |
| Tabell 17 Serum-25(OH)D-status og endring i gruppene. ....                                    | 66 |
| Tabell 18 Serum-25(OH)D-status og endring i status for kvinner .....                          | 66 |
| Tabell 19 Serum-25(OH)D-status og endring i status for menn. ....                             | 66 |

# Oversikt over figurer

|   |    |
|---|----|
| Figur 1 Oversikt over vitamin D-metabolisme .....                           | 3  |
| Figur 2 Mekanismer som vitamin D påvirker kalsiumhomeostase.....            | 17 |
| Figur 3 Studiens design .....   | 23 |
| Figur 4 Studiens flytkart. M = menn, K = kvinner.....                       | 24 |
| Figur 5 D-Pearls posene .....   | 26 |
| Figur 6 Bilde av benkpress .....  | 28 |
| Figur 7 Bildet av benpress.....   | 28 |
| Figur 8 Gjennomsnittlig 25(OH)D-status for hver gruppe i uke 1, 4 og 8..... | 33 |
| Figur 9 Fordeling av forsøkspersonene i forskjellige 25(OH)D-nivåer .....   | 34 |
| Figur 10 Prosentvis endring i benkpressresultater .....                     | 36 |
| Figur 11 Prosentvis endring i benpressresultater .....                      | 37 |
| Figur 12 Prosentvis endring i MISK .....                                    | 38 |
| Figur 13 Prosentvis endring i MISK ved 100 ms.....                          | 38 |
| Figur 14 Prosentvis endring i MISK ved 300 ms.....                          | 39 |
| Figur 15 Endringer i styrkeparametre for kvinner. ....                      | 67 |
| Figur 16 Endringer i styrkeparametre for menn.....                          | 68 |





# 1 Introduksjon

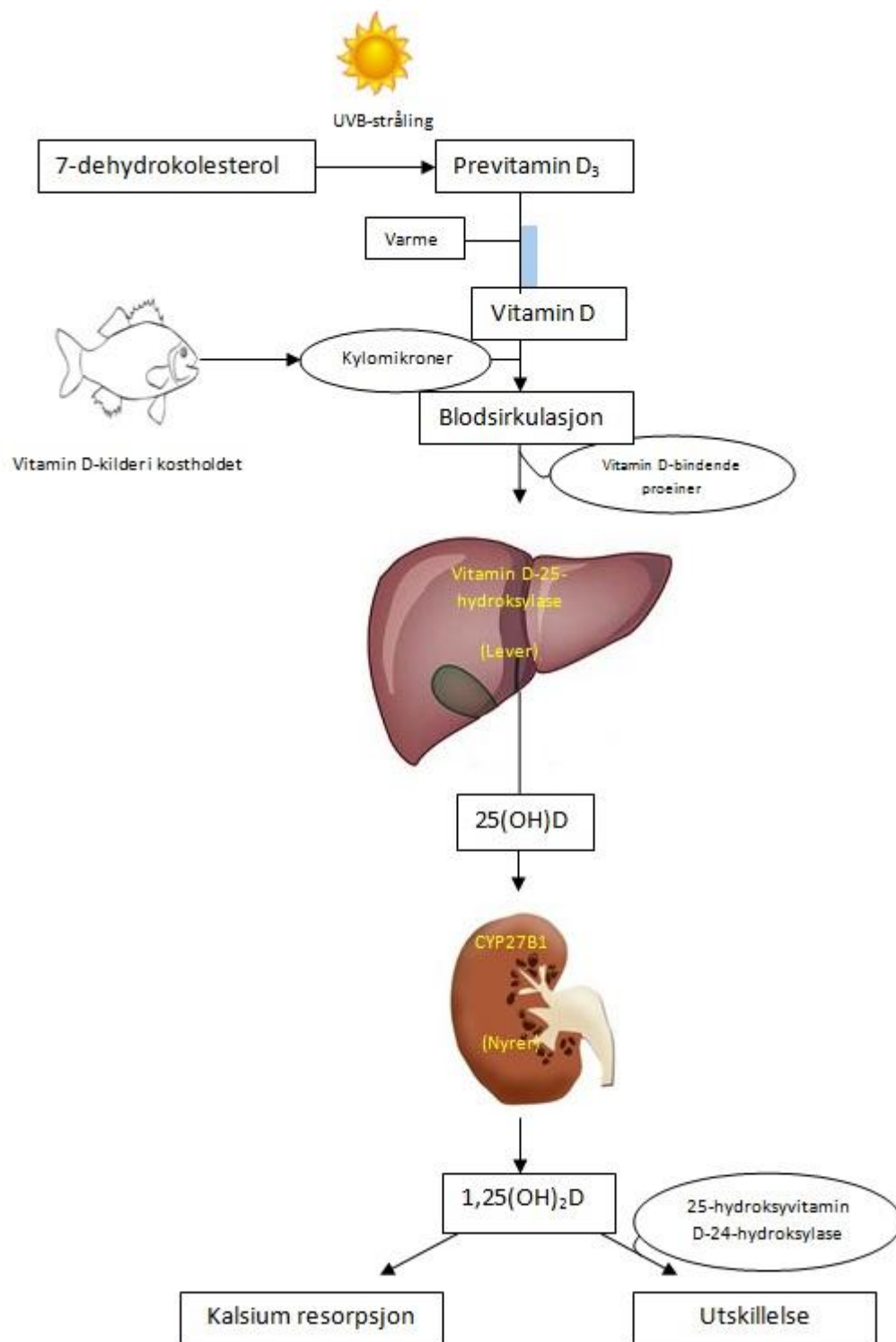
Vitamin D er et unikt mikronæringsstoff som eksklusivt kan fås i tilstrekkelig grad fra endogen syntese via UVB-stråling fra sollys (1, 2). Faktorer som hudfarge, bruk av solfaktor og breddegrad påvirker mengden D-vitamin syntetisert i huden (3, 4). Vitaminet har sine mest kjente funksjoner i regulering av kalsium- og fosfathomeostase. Mindre utforsket er vitaminets genomiske påvirkning på forskjellige vev i kroppen og i hvilken grad vitaminet påvirker muskelfunksjon, både gjennom direkte og indirekte funksjoner. Mangel av vitaminet vil kunne føre til myopati og stressfrakturer (5). Det er den sammenheng undersøkt hvilke serum 25-hydroksyvitamin D-nivåer (25(OH)D) som kan utgjøre en risiko for benhelsen. Et serum nivå fra 25 til 50 nmol/L er klassifisert som suboptimalt, 12,5 til 25 nmol/L som mangel, og under 12,5 nmol/L som alvorlig mangel (6). Spesielt utsatte grupper for D-vitamin mangel er små barn, gravide, eldre og beboere på institusjoner (7, 8). Det er også et problem for ikke-vestlige immigranter i de nordiske landene (7, 8).

Vitamin D-mangel er observert hos idrettsutøvere, spesielt blant de som trener innendørs, tidlig på morgenen eller på kvelden (9). Det er for tiden diskusjon om hva som er tilstrekkelig 25(OH)D-nivå for idrettsutøvere. Anbefalt referanseverdi for D-vitamin status i normalbefolkningen er serum 25-hydroksyvitamin D-konsentrasjon i referanseområdet 50-150 nmol/L (10). Det er imidlertid usikkert om en 25(OH)D-konsentrasjon på 50 nmol/L er optimalt i forhold til prestasjon hos idrettsutøvere. Det har blitt foreslått at anbefalt serumnivå bør få flere inndelinger i populasjonen av idrettsutøvere; mangel (<50 nmol/L), utilstrekkelig (50-80 nmol/L), tilstrekkelig (80-100 nmol/L) og optimalt (>100 nmol/L) (3). Optimal muskelfunksjon er viktig for idrettsprestasjoner, og det er derfor interessant å se på mulige sammenhenger mellom muskelfunksjon og 25(OH)D-status. Det er til nå få studier som har sett på denne sammenhengen hos unge godt trente personer, og det er så langt ikke overensstemmelse i resultater fra de få randomiserte kontrollerte studiene som er gjort. Målet med oppgaven var derfor å undersøke om to potensielt effektive protokoller for vitamin D-tilskudd kunne gi en endring i muskelfunksjon hos unge og godt trente individer med en suboptimal 25(OH)D-status.

## 1.1 Vitamin D metabolisme

To forbindelser av vitamin D har biologisk aktivitet, kolekalsiferol ( $D_3$ ) som blir dannet i huden, og ergokalsiferol ( $D_2$ ) som blir syntetisert av ultrafiolett stråling av ergosterol. I denne oppgaven vil begrepet vitamin D inkludere både vitamin  $D_2$  og  $D_3$ , hvis ikke annet er spesifisert. Mennesker får vitamin D fra sollys, mat eller tilskudd. Vitamin  $D_3$  blir dannet når sollys treffer huden. UVB fotoner penetrerer epidermis og blir absorbert av 7-dehydrokolesterol i plasmamembranen, og transformerer 7-dehydrokolesterol til previtamin  $D_3$ . Fordi denne reaksjonen skjer i membranen, blir kun *cis-cis* konformeren av previtamin  $D_3$  laget. Selv om dette er en ustabil form, er dette den eneste som isomeriserer til vitamin  $D_3$  (11). Deretter blir vitaminet sendt ut av plasmamembranen og ut i det ekstracellulære området, hvor vitamin D-bindende proteiner trekker det inn i kapillærnettverket i huden (12).

Vitamin  $D_2$  og  $D_3$  fra kosten blir pakket inn i kylomikroner og transportert av lymfesystemet inn i blodsirkulasjonen. Her blir det bundet til vitamin D-bindende proteiner som transporteres til leveren. Deretter blir det konvertert ved hjelp av enzymet vitamin D-25-hydroksylase til 25-hydroksyvitamin D ( $25(OH)D$ ) (5). Prohormonet  $25(OH)D$  blir deretter katalysert til aktive formen 1,25-dihydroksyvitamin D ( $1,25(OH)_2D$ ) ved hjelp av enzymet 25-hydroksyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroksylase (CYP27B1) (13). Renal produksjon av denne aktive formen av vitaminet reguleres av plasma parathyroideahormon (PTH), serum kalsium- og serum fosfatnivåer (11). Når normal celleformering- og differensiering er opprettholdt, begynner ekspresjonen av 25-hydroksyvitamin D-24-hydroksylase, som øker nedbrytingen av  $1,25(OH)_2D$  og  $25(OH)D_3$  til en biologisk inaktiv metabolitt (5, 14). Dermed vil lokalt produsert  $1,25(OH)_2D$  ikke tre inn i sirkulasjonen og vil ikke påvirke kalsium metabolismen (5). Halveringstiden til  $25(OH)D_3$  er på 15 dager, mens hormonet  $1,25(OH)_2D_3$  har en halveringstid på omlag 15 timer (15). Figur 1 viser metabolismen av vitamin D i kroppen.



Figur 1 Oversikt over vitamin D-metabolisme

## 1.2 Vitamin D og fysiologiske funksjoner

Den fysiologiske hovedfunksjonen til vitamin D er kalsium og fosfat homeostase. Uten vitamin D vil kun 10-15% av kalsiumet fra kosten bli absorbert, og omlag 60% av fosfatet (5). Sammen med PTH og kalsitonin sørger 1,25-dihydroksivitamin D for at konsentrasjonen av kalsium og fosfat er nøye regulert. Det passer også på at kalsium blir tatt opp i tarmen, i tillegg til at den i samarbeid med PTH stimulerer til frigivelse av kalsium fra skjelettet slik at konsentrasjonen av kalsium i plasma øker. Dette gjør at vitamin D er et sentralt vitamin i mineraliseringen av skjelettet. Mangel på vitamin D kan resultere i ineffektiv mineralisering av skjelett som kan utvikles til rakitt hos barn eller osteomalasi hos voksne (16, 17).

## 1.3 Vitamin D kilder

### 1.3.1 Kilder i kosten

Vitamin D i kosten fås i nevneverdige mengder fra fet fisk og fra margarin, smør og ekstra lett melk som er tilsatt vitamin D (17). En oversikt over innholdet av vitamin D i forskjellige produkter er beskrevet i tabell 1.

**Tabell 1 Innhold av vitamin D i forskjellige matvarer (µg per 100g vare)**

| Matvare                       | Innhold av vitamin D (µg/100g) |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Fiskepålegg <sup>1</sup>      | 5-15                           |
| Ekstra lett melk <sup>2</sup> | 0,4                            |
| Margarin/smør                 | 8                              |
| Beriket matolje               | 8                              |
| Beriket gulost <sup>4</sup>   | 3,7                            |
| Makrell, sild, laks og ørret  | 6-12                           |
| Egg <sup>3</sup>              | 3,8                            |

<sup>1</sup>Fiskepålegg består av brisling, sardiner, makrell i tomat og sursild. Rognleverpostei har et innhold på over 70µg/100g.

<sup>2</sup>Beriket melk består av ekstra lett melk og laktoseredusert melk.

<sup>3</sup>Innhold per rå egg, 100g spiselig matvare.

<sup>4</sup>Gjelder kun den fete variant. Mager hvitost inneholder 2,4 µg/100g.  
(10, 18, 19)

### 1.3.2 Kosttilskudd

Vitamin D kan også supplere kosten i form av tilskudd. Tilskuddene kan tas som piller eller dråper. I pilleform finnes det som ergokalsiferol (D<sub>2</sub>) eller kolekalsiferol (D<sub>3</sub>). I dråper får man det som kolekalsiferol. Tabell 2 viser forskjellige typer kosttilskudd med vitamin D.

**Tabell 2 Innhold av D-vitamin fra forskjellige preparater ved angitt dosering på preparatpakken.**

| Type tilskudd   | Innhold per dosering | Vitamin D (µg) |
|---|----------------------|----------------|
| Vitamin D <sub>3</sub> -dråper (Nycoplus)                   | 5 dråper             | 10             |
| Vitamin D <sub>3</sub> -dråper (Soma Nordic)                | 3 dråper             | 10             |
| Vitamin D <sub>3</sub> -tabletter, 10 µg (Nycoplus)         | 1 tablett            | 19             |
| Omega-3 dobbel (Möllers, D <sub>3</sub> )                   | 2 tabletter          | 10             |
| Afi-D <sub>2</sub> -Forte (Takeda Nycomed, D <sub>2</sub> ) | 1 tablett            | 750            |
| Tran (flytende, D <sub>3</sub> )<br>(20-23)                 | 5 ml (1 spiseskje)   | 10             |

### 1.3.3 Soleksponering

Den største kilden til vitamin D kommer fra sollys, og det bidrar mer enn kostholdet til 25(OH)D-status (16). Vanligvis står hudproduksjonen for 50 til 90% av vitamin D i kroppen (7). Ved nordlige breddegrader vil kostfaktorene spille en større rolle fordi sollyset ikke kan syntetisere vitamin D i huden annet enn i sommermånedene (24). Mengden D-vitamin som dannes i huden ved soleksponering er avhengig av sollysets intensitet, hvor lenge og hvor stor del av kroppen som eksponeres for sollys (25). For at solbestråling skal ha noen effekt på vitamin D-syntetiseringen i huden, må bølgelengden på strålene ligge i et visst intervall. Ultrafiolett stråling består av 90-99 % UVA-stråler, i bølgelengden 320-400 nm, og 1-10 % UVB-stråler, som finnes i bølgelengden 280-320 nm. Optimal syntetisering av vitamin D ansees å oppstå når strålene ligger i intervallet 295-300 nm (26, 27). Ozonlaget vil absorbere nesten alt lys under bølgelengden 290 nm, og delvis det som er litt høyere, mens UVA ikke vil absorberes. Absorpsjonen vil påvirkes av senitvinkelen som varierer med breddegrad, sesong og tid på døgnet. Hvor man befinner seg geografisk vil dermed ha innvirkning på mengden UVB-fotoner som treffer en. Det vil være sterkest UVB-eksponering rundt klokken tolv på ettermiddagen nær ekvator (28). På breddergrader over 37° N vil 80-100 % av UVB-fotonene ikke treffe jordoverflaten i perioden november til og med februar, noe som resulterer i liten eller ingen vitamin D-produksjon gjennom huden i løpet av vinterperioden (27).

En faktor som antas å påvirke syntetiseringen av vitamin D i huden, er hudfarge. Variasjonene i hudfarge skyldes forskjellen i mengde melanin i huden. Melanin blir syntetisert i melanocytter ved oksidasjon av tyrosin, som blir indusert av ultrafiolett stråling (29).

Hudfarge kan være en prediktor for 25(OH)D-status, og det er vist at personer med mørk hudfarge har lavere nivåer enn de med lys hudfarge (30, 31). Bruken av solfaktor vil i teorien påvirke absorpsjonen av sollys, slik at det vil bli en lavere syntetisering av vitamin D (32).

Det er i praksis ikke sett at solkrem har blokkert vitamin D-syntetisering i huden, noe som kan

komme av utilstrekkelig applisering av solkrem, eller at de som bruker solkrem har en mer ekstensiv soleksponering (33).

## 1.4 Anbefalt inntak av vitamin D

Behovet for vitamin D tilsvarer det laveste inntaket som er nødvendig for å unngå kliniske symptomer og biokjemiske eller fysiologiske endringer som kan føre til suboptimal helse. De nordiske næringsstoffanbefalingene (NNR) bruker terminologien ”anbefalt inntak” til ”mengden av et næringsstoff som i henhold til nåværende kunnskap kan imøtekomme kjente behov og opprettholde en god ernæringsstatus hos praktisk talt alle friske individer”. Anbefalt inntak brukes primært for friske befolkningsgrupper og skal benyttes som en basis for planlegging av kostholdet (17). Det anbefalte inntaket har en sikkerhetsmargin som tar forbehold om individuell variabilitet og usikkerheter i data (24).

I de norske næringsstoffanbefalingene er menn og kvinner i alderen 2 til 60 år anbefalt et inntak på 7,5 µg vitamin D per dag, og de som er 61 år eller eldre, anbefales 10 µg per dag (17). For nyfødte anbefales det vitamin D-tilskudd på 10 µg per dag frem til to års alder, og for gravide og ammende er anbefalingen 10 µg daglig (17). I det siste utkastet til de nordiske næringsstoffanbefalingene (NNR 2012) er det foreslått en økning av daglig vitamin D-inntak fra nevnte 7,5 µg til 10 µg per dag (34). Tabell 3 viser en oversikt over anbefalt daglig inntak av vitamin D for voksne i forskjellige land og fra forskjellige organisasjoner.

**Tabell 3 Anbefalt daglig inntak av vitamin D for voksne i forskjellige land fra forskjellige organisasjoner**

| Organisasjon  | Aldersgruppe | Anbefalt inntak (µg/dag) |
|---|--------------|--------------------------|
| De norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet | 2–60 år      | 7,5                      |
| Institute of Medicine (USA)                             | 1–70 år      | 15                       |
| Osteoporosis Canada (Canada)                            | 19–50 år     | 10–25                    |
| World Health Organization                               | 0–50 år      | 5                        |

(17, 35–37)

Det er foreløpig ikke noe som tilsier at vitamin D-behovet er annerledes for idrettsutøvere enn for den generelle populasjonen (3). For alle grupper i befolkningen er det imidlertid diskutert hvorvidt dagens anbefalinger for vitamin D-inntak er tilstrekkelige, eller om de burde økes.

### 1.4.1 Konsekvenser av for høyt inntak av vitamin D

Store mengder vitamin D er toksisk og kan føre til hyperkalsemi, nefrokalsinose og nyresvikt (17). Hypervitaminose D resulterer i økt opptak av kalsium i vev, som fører til kalsifisering

av bløtvev som nyrer, hjerte, lunger og blodårer (16). Voksne kan tolerere en enkelt årlig megadose på 7,5 mg D-vitamin, mens barn som får tilsvarende dose kan utvikle hyperkalsemi. For å utvikle hyperkalsemi må de fleste voksne mennesker innta 250 µg vitamin D per dag i måneder eller år (38). Hyperkalsemi defineres med serum kalsium nivå på mer enn 2,75 mmol/L, eller ionisert kalsium over 1,35 mmol/L. Denne tilstanden gir problemer med nyrefunksjon med predisponering for nefrolitiasis og redusert glomerulær filtrasjonsrate (39-41). Kalsiumnivåer på over 3,75 mmol/L kan føre til unormal kontraksjon av glatt vaskulær muskulatur. I følge Institute of Medicine er det lite sannsynlig å observere vitamin D-forgiftning på daglige doser inntil 250 µg (42). European Food Safety Authority (EFSA) har vurdert to studier hvor det ble gitt en daglig dose på 250 µg vitamin D uten ugunstige effekter. Fordi det er få studier med så høye doser har EFSA benyttet en usikkerhetsfaktor på 2,5, og dermed satt et øvre daglig inntak av vitamin D for voksne til 100 µg (35). I de norske næringsstoffanbefalingene er øvre grense for daglig inntak 50 µg for voksne (34). De fleste tilfeller med vitamin D-toksisitet som oppstår, skjer ved feilaktig produksjon av tilskudd, feil markering/etiketter på tilskudd, doseringsfeil eller pasienter som blir behandlet med farmakologiske doseringer av ergokalsiferol (38).

## 1.5 Referanseverdier for vitamin D-status

En god markør for 25(OH)D-status er serum eller plasma 25(OH)D (24).. Tabell 4 viser de grenseverdier av 25(OH)D-status som brukes i Norge idag.

**Tabell 4 Grenseverdier for 25(OH)D-status**

| <b>Betegnelse på status</b> | <b>25(OH)D-status</b> |
|-----------------------------|-----------------------|
| Tilstrekkelig               | >50 nmol/L            |
| Suboptimalt                 | 25-50 nmol/L          |
| Mangel                      | 12,5-25 nmol/L        |
| Alvorlig mangel             | <12,5 nmol/L          |

(6)

Grunnlaget for de eksisterende referanseverdiene er hvilken 25(OH)D-status som er nødvendig for opprettholdelse av beinhelse. Serum 25(OH)D-nivåer har en invers assosiasjon med PTH-nivåer, inntil 25(OH)D-nivåene ligger på 75 til 100 nmol/L. Det har blitt observert at 25(OH)D-nivåer under 30 nmol/L har en sammenheng med sekundær hyperparatyroidisme, økt omsetning av benmasse og redusert benmineraltetthet i hofteregionen (43-45). Økningen av PTH fører etterhvert til fosfaturi som igjen leder til lavt serum fosfatnivå. Til slutt vil dette påvirke mineraliseringen av skjelettet, som hos barn blir definert som rakitt, og osteomalasi

hos eldre (5, 46, 47). Mangel kan i tillegg være en risikofaktor for osteoporose (25). Det har blitt sett en sammenheng mellom lav serum 25(OH)D-status og redusert muskelfunksjon (<30 nmol/L) (48, 49), og en sammenheng mellom redusert styrke i muskulatur og lav 25(OH)D-status (50-52).

Det diskuteres om de referanseverdiene for vitamin D-status som brukes idag er optimale. Det er indikasjoner på at en status fra 50 til 80 nmol/L er et mer tilstrekkelig nivå for å forebygge frakturer (53). Det er foreslått at nivåer over 100 nmol/L kan være mer optimalt, fordi vitamin D da blir lagret i muskler og fett. Larson-Meyer (54) har foreslått at 25(OH)D-status for idrettsutøvere bør ligge over 100 nmol/L for å opprettholde den generelle helsen til utøverne, for å sikre optimal benhelse samt redusere risikoen for øvre luftveisinfeksjoner. Heaney (55) mener at 25(OH)D-status for befolkningen generelt bør ligge over 120 nmol/L, ettersom individer som lever og/eller jobber utendørs i tropiske eller subtropiske breddegrader vil ha en 25(OH)D-status i dette området. Dette nivået representerer et estimat over hva 25(OH)D-status må ha vært under utviklingen av menneskene jeger-samler-samfunnet i Øst-Afrika. Tabell 5 viser foreslåtte verdier for 25(OH)D-status og vitamin D-inntak fra forskjellige forskergrupper.

**Tabell 5 Anbefalte referansenivåer for 25(OH)D-status og vitamin D-inntak fra ulike grupper**

| Referanse                             | Anbefalt 25(OH)D-status<br>(nmol/L) | Anbefalt vitamin D-inntak<br>(µg/dag) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Bischoff-Ferrari og medarbeidere (56) | 90-100                              | >25                                   |
| Cannell og medarbeidere (38)          | 100-175                             | 10-250                                |
| Chen og medarbeidere (57)             | 75-150                              | 20-25                                 |
| Dawson-Hughes og medarbeidere (53)    | 70-80                               | 20-25                                 |
| Heaney (55)                           | 120-225                             | Ikke spesifisert                      |
| Hollis (58)                           | 80                                  | >50                                   |
| Larson-Meyer (54)                     | 100-250                             | Ikke spesifisert                      |
| Willis og medarbeidere (9)            | 75-80                               | Ikke spesifisert                      |

25(OH)D-verdier angitt med ng/ml er omregnet til nmol/L ved hjelp av en konverteringsfaktor på 2,496

Ifølge Heaney (55) er det foreløpig ikke rapportert vitamin D-forgiftning ved 25(OH)D-status under 350 nmol/L. Det skal imidlertid nevnes at det er vist tendenser til ugunstige utfall ved 25(OH)D-status fra 75 til 120 nmol/L ved forskjellige typer kreft, kardiovaskulære sykdommer og total dødelighet (37).



## 1.6 Vitamin D-inntak og vitamin D-status i Norge

Ifølge Norkost 3 undersøkelsen som ble gjennomført i 2010-2011, har norske menn og kvinner i alderen 18-70 år for lavt inntak av vitamin D, med et gjennomsnitt for begge kjønn på  $5,8 \pm 5,1$  µg per dag (59). Inntaket er henholdsvis  $6,7 \pm 5,7$  og  $4,9 \pm 4,3$  µg per dag for menn og kvinner (59). Tabell 6 gir en oversikt over inntaket av vitamin D ifølge landsdekkende kostholdsundersøkelser i ulike aldersgrupper, hentet fra rapporten ”Tiltak for å sikre en god vitamin D-status i befolkningen” utgitt av Nasjonalt råd for ernæring.

**Tabell 6 Inntak av vitamin D med og uten tilskudd blant forskjellige aldersgrupper i Norge. Inntaket er gitt i gjennomsnitt med standardavvik, oppgitt i µg per dag**

| Aldersgruppe     | Vitamin D uten tilskudd<br>(µg/dag±SD) | Vitamin D med tilskudd<br>(µg/dag±SD) |
|------------------|--|---------------------------------------|
| <u>16–29 år:</u> |  |                                       |
| Kvinner          | $3,4 \pm 2,5$                          | $8,8 \pm 9,0$                         |
| Menn             | $5,5 \pm 4,1$                          | $9,8 \pm 10,0$                        |
| <u>30–59 år:</u> |  |                                       |
| Kvinner          | $4,2 \pm 2,8$                          | $10,3 \pm 9,1$                        |
| Menn             | $5,9 \pm 4,1$                          | $11,0 \pm 10,9$                       |

(6)

Den samme rapporten viser at det har vært en liten endring i inntak av vitamin D blant voksne de siste 25 årene (tabell 7).

**Tabell 7 Gjennomsnittlig inntak av vitamin D gjennom kostholdet per dag, uten tran eller andre tilskudd i privathusholdninger**

|      | 1977-79 | 1986-88 | 1996-96 | 1999-01 | 2001-03 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|
| µg/d | 4,1     | 4,0     | 4,5     | 4,4     | 4,3     |

(6)

Helseundersøkelsen i Oslo i 2000-2001 viste at de fleste av de etniske norske mennene og kvinnene i studien hadde tilstrekkelig 25(OH)D-status. Deltakerne hadde gjennomsnittlig 25(OH)D-status på  $75 \pm 24$  nmol/L og det var ingen forskjell mellom kjønnene. Blodprøvene ble tatt fra mai 2000 til januar 2001. De etniske pakistanske deltakerne i undersøkelsen hadde en dårligere 25(OH)D-status på  $25 \pm 14$  nmol/L (60). En studie fra Nord-Norge som inkluderte 300 kvinner i alderen 44-59 år, fant at kvinnene hadde en gjennomsnittlig 25(OH)D-status på 57 nmol/L (61). Deltakerne som hadde under 37,5 nmol/L hadde et daglig vitamin D-inntak på 3,2 µg, mens de som hadde en status over 37,5 nmol/L hadde et daglig inntak på 6,8 µg (61).

## 1.7 Vitamin D-inntak og vitamin D-status hos idrettsutøvere

Det har de siste årene blitt gjort noen tverrsnittstudier for å undersøke D-vitamin inntaket og 25(OH)D-statusen til idrettsutøvere. En studie gjort på 84 norske toppidrettsutøvere i utholdenhetsidretter fant at inntaket av vitamin D var lavere enn anbefalt for både kvinner og menn, med et gjennomsnittlig daglig inntak på henholdsvis 6.0 og 6.4 µg (62). Hamilton og medarbeidere (63) fant at hos 93 mannlige idrettsutøvere fra Midtøsten, hadde 54 utøvere 25(OH)D-status under 25 nmol/L og 30 utøvere suboptimal status (< 50 nmol/L). Forfatterne forklarte det lave nivået med liten solbestråling av huden fordi største delen av treningen foregikk på kveldstid når UV-strålingen har minimal effekt. En annen studie gjort på idrettsutøvere i Israel i forskjellige innen- og utendørsidretter, fant at av tilsammen 98 deltakere hadde 25 av dem en 25(OH)D-status under 50 nmol/L (64). Pollock og medarbeidere (65) har sett på 25(OH)D-statusen til 63 topp-friidrettsutøvere fra Storbritannia, hvorav 12 deltakere hadde suboptimal 25(OH)D-status. De kom fram til at blant annet kvinnelige utøvere, de med mørk hud og de som testet i vintermånedene hadde lavere vitamin D-status enn de andre utøverne. En kohortstudie gjort av Halliday og medarbeidere (4) på menn og kvinner i forskjellige idretter ved University of Wyoming, fant at utøverne hadde signifikante sesongvariasjoner i vitamin D-status. På høsten hadde 4 deltakere en 25(OH)D-status under 80 nmol/L, mens det var 20 deltakere på vinteren og 4 på våren. Det var også signifikante forskjeller i vitamin D-status mellom innendørs- og utendørsidrettene på høsten og våren, men ikke på vinteren. Nesten alle utøverne som inntok mer enn 25 µg vitamin D daglig (fra mat og kosttilskudd) hadde tilstrekkelig status gjennom vinteren. Tabell 8 viser hovedfunn fra studier på 25(OH)D-status hos idrettsutøvere.

**Tabell 8 Oversiktstabell over studier som ser på vitamin D-status til idrettsutøvere i forskjellige land**

| Referanse                             | Antall                | Alder (år) | Land, by (breddegrad)         | Sesong                | 25(OH)D±SD (nmol/L)       | Vitamin D-status                                  |
|---------------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|---|
| Bannert og medarbeidere (66)          | 85 kvinner og menn    | 8-27       | Magdebur, Tyskland (52°N)     | Ikke oppgitt          | 50–60                     | 37% <25 nmol/L                                    |
| Hamilton og medarbeidere (63)         | 93 utøvere            | 21         | Doha, Qatar (25°N)            | Ikke oppgitt          | 28                        | 91% <50 nmol/L                                    |
| Halliday og medarbeidere (4)          | 18 menn og 23 kvinner | 18-24      | Laramie, WY (41°N)            | Høst<br>Vår<br>Vinter | 123±42<br>76±24<br>105±37 | 2,4% <50 nmol/L<br>3% <50 nmol/L<br>4% <50 nmol/L |
| Jonvik (67)                           | 48 kvinner            | 18-27      | Sør-øst Norge (60°N)          | Høst                  | 99±32                     | 2% <50 nmol/L                                     |
| Lehtonen-Veromaa og medarbeidere (68) | 191 kvinner           | 9-15       | Turku, Finland (60°N)         | Vinter<br>Sommer      | 34±14<br>63±15            | 68% <37.5 nmol/L<br>12% <37.5 nmol/L              |
| Lovell (69)                           | 18 kvinner            | 10-17      | Canberra, Australia (35°N)    | Høst                  | 55                        | 33% < 50 nmol/L                                   |
| Maimoun og medarbeidere (70)          | 7 menn                | 20-39      | Montpellier, Frankrike (44°N) | Konkurransesesong     | 81±16                     | Ikke oppgitt                                      |
| Pollock og medarbeidere (65)          | 31 kvinner og 32 menn | 20-30      | Storbritannia (51–54 °N)      | Vinter<br>Vår         | 79±38                     | 19% <50 nmol/L                                    |
| Willis (71)                           | 10 kvinner og 9 menn  | 19-45      | Baton Rouge, LA (31°N)        | Tilfeldig utvalg      | 97±43                     | 0.5% <50 nmol/L                                   |

## 1.8 Randomiserte kontrollerte studier på effekten av vitamin D-tilskudd

### 1.8.1 Effekt av forskjellige doser vitamin D

Fem randomiserte kontrollerte studier på unge voksne har sett på sammenhengen mellom vitamin D-tilskudd og 25(OH)D-status. Samtlige studier hadde kontrollgrupper som fikk placebo, og intervensjonsgrupper som benyttet seg av vitamin D<sub>3</sub>-tilskudd. I to av studiene ble det benyttet daglige vitamin D-tilskudd. I den ene av disse to studiene, gjort av Barker og medarbeidere (72), ble det benyttet 5 µg og 100 µg i hver av intervensjonsgruppene. I den andre studien, gjort av Close og medarbeidere (73), ble det brukt 125 µg. I de tre andre studiene ble det benyttet ukentlige tilskudd, med 500 µg og 1000 µg i studien til Close og medarbeidere (74). I de to siste studiene med ukentlige doser, gjort av Goswami og medarbeidere (75) og Gupta og medarbeidere (50), ble det brukt 1500 µg hver uke i 8 uker, før de gikk over til henholdsvis 1500 µg annenhver uke (75) eller 1500 µg hver fjerde uke i fire måneder (50). Samtlige studier viser signifikante ( $p<0.05$ ) økninger i 25(OH)D-status fra intervensjonsstart til –slutt for alle intervensjonsgruppene (50, 72-75), utenom 5 µg-gruppen i studien til Barker og medarbeidere (72). En detaljert oversikt over studiene er vist i tabell 9 i avsnitt 1.10.4.

### **1.8.2 Effekt av vitamin D<sub>2</sub> versus D<sub>3</sub>**

Flere studier har sett på effekten av vitamin D<sub>2</sub> sammenliknet med vitamin D<sub>3</sub> ved opprettholdelse av 25(OH)D-status. I en randomisert kontrollert studie gjort av Logan og medarbeidere (76), har det vist seg at opprettholdelse av 25(OH)D-status gjennom høst- og vintermånedene har vært mest effektivt ved tilskudd av vitamin D<sub>3</sub> sammenliknet med D<sub>2</sub>. Doseringene var på 25 µg per dag for begge gruppene. Serum-25(OH)D-statusen til de 95 forsøkspersonene ved intervensjonsstart var mellom 74 til 81 nmol/L for alle gruppene. Statusen til deltakerne i både vitamin D<sub>2</sub>- og placebogruppen falt i løpet av intervensjonen, mens statusen til D<sub>3</sub>-gruppen holdt seg stabilt. Armas og medarbeidere har i en randomisert kontrollert studie vist tilsvarende resultater. De 30 forsøkspersonene i studien ble gitt en engangsdose på enten én tablett med 1,25 mg vitamin D<sub>2</sub> eller ti tabletter á 125 µg vitamin D<sub>3</sub> per tablett. Etter dette tok de ingen vitamin D-tilskudd, og i løpet av de tre første dagene hadde begge gruppene en lik økning i 25(OH)D-status. Etter dag tre fortsatte D<sub>3</sub>-gruppen å øke mens D<sub>2</sub>-gruppen sank (77). I kontrast til de ovennevnte resultatene, har Holick og medarbeidere (78) ikke funnet noen forskjeller mellom tilskudd av 25 µg vitamin D<sub>2</sub> og D<sub>3</sub> ved opprettholdelse av 25(OH)D-status hos 68 forsøkspersoner.

### **1.8.3 Betydning av frekvens av vitamin D-tilskudd**

Det er motstridende resultater i forhold til hva som lønner seg når det kommer til daglig, ukentlig eller månedlig tilskudd av vitamin D for å øke 25(OH)D-status. En studie gjort av Ish-Shalom og medarbeidere (79) viste ingen signifikant forskjell på 25(OH)D-status mellom tilskudd av daglig, ukentlig eller månedlig vitamin D<sub>3</sub> over en to måneder lang intervensjonsperiode. I kontrast til den ovennevnte studien, har Chel og medarbeidere (80) vist at daglig vitamin D-tilskudd var mer effektivt til å øke 25(OH)D-status over fire måneder sammenliknet med en ukentlig eller månedlig dosering, hvor den månedlige doseringen var minst effektiv til å øke 25(OH)D-status.

## 1.9 Skjelettmuskulatur

### 1.9.1 Muskelfibertyper

Generelt klassifiserer man fibertypene i to hovedgrupper, type I og type II. Type I er en langsom fibertype, og er den første fibertypen som rekrutteres under submaksimale muskelkontraksjoner. Den langsomme fibertypen, også kalt oksidative fiber, inneholder normalt en større andel mitokondrier og myoglobin enn type II fibre, men hos godt utholdenhetstrente utøvere kan type IIa fiber være like oksidative som type I fiber. Type I fibre bruker hovedsakelig oksidativ fosforylering til ATP-produksjon, som gir en langvarig og stabil tilførsel av ATP. Imidlertid er denne metoden for å generere ATP avhengig av oksygen, noe som gjør at oksygentransport i sirkulasjonssystemet kan være en begrensende faktor. Type II er en rask fibertype, og har to underklasser hos mennesker; type IIa og IIx. ATP produksjonen i type II fiber skjer i større grad ved hjelp av glykolyse, hvor type IIx fibre har lavest antall mitokondrie og oksidative enzymer. Disse fibre er dermed utsatt for tretthet i større grad enn type I fiber ved intensivt muskelarbeid (81, 82).

### 1.9.2 Motoriske enheter og muskelfiberplastisitet

En muskel består av flere motoriske enheter, som er en motorisk nervecelle tilkoblet de tilhørende muskelfibre. Disse motorenhetene kan bli delt inn i forskjellige grupper på samme måte som vi klassifiserer muskelfibertypene, og klassifiseringen er da avhengig av de kontraktile egenskapene til de tilhørende muskelfibre (83). Muskelfibre gjennomgår en forandring ikke bare i størrelse som følge av endret belastning, men også i type. Denne forandringen kan skje som følge av trening eller immobilisering, noe som gjør at det er lettere å tilpasse seg forskjellige funksjonelle krav. Endring i muskelfibertyper kan oppstå ved både utholdenhetstrening og styrketrening. Denne treningen kan føre til forandring i sammensetningen av den tunge kjeden i myosin (MHC). Dette skjer på grunn av at det blir en transformering av type IIX til IIA, ved at det uttrykkes mer MHCIIa på bekostning av MHCIIx (84, 85). Høyintensitetstrening med motstand, eksempelvis vekttrening med tung belastning og få repetisjoner, gir tilsvarende endring i fibertype som ved utholdenhetstrening, selv om muskelhypertrofi også spiller en sentral rolle når det kommer til styrkeøkninger. Endringer i MHC isoformene begynner allerede etter noen få treningsøkter, men synlig hypertrofi av muskelfiber sees ikke før etter en lengre periode (1 til 2 uker) (86).

### 1.9.3 Kalsiumregulering i skjelettmuskulatur

Kontroll av kontraksjon og relaksasjon i skjelettmuskulatur skjer hovedsakelig ved troponin-tropomyosinsystemet assosiert med aktinfilamentene. Ved hvile er  $\text{Ca}^{2+}$ -konsentrasjonen i cytosol opprettholdt ved omlag 50 nM.  $\text{Ca}^{2+}$ -syklusen starter med en depolarisering av overflatemembranen og T-tubulisystemet, som frigjør  $\text{Ca}^{2+}$  fra sarkoplasmatiske retikulum (SR) via ryanodine reseptoren (RyR). Cytosolisk  $\text{Ca}^{2+}$  øker da lokalt til nivåer omlag 100 ganger større enn hvilekonsentrasjonen. I skjelettmuskulatur binder  $\text{Ca}^{2+}$  seg raskt til troponin C på det tynne filamentet, og dette frigjør bindingssetet mellom aktin og myosin slik at en kontraksjon oppstår. Hvis det imidlertid ikke slippes ut tilstrekkelig  $\text{Ca}^{2+}$  til å frigjøre alle bindingssetene for myosin og aktin, kan den maksimale kontraksjonskraften påvirkes negativt. Det energiavhengige opptaket av  $\text{Ca}^{2+}$  inn i SR skjer ved hjelp av SR-ATPase, et enzym (pumpe) som i seg selv blir regulert av  $\text{Ca}^{2+}$  og CaM-avhengig fosforylering.  $\text{Ca}^{2+}$ -syklusen fullføres ved at  $\text{Ca}^{2+}$  bindes til  $\text{Ca}^{2+}$ -bindende proteinet calcequestrin inne i SR. Relaksasjonshastigheten kan hemmes hvis ikke  $\text{Ca}^{2+}$  pumpes raskt nok tilbake til SR, som gjør at muskelfibrene bruker lenger tid på å slippe av (87, 88).

### 1.9.4 Inhibering av RyR i skjelettmuskulatur

En faktor som kan påvirke kontraksjonskraften i skjelettmuskulatur er nitrogenoksid (NO) (89). Denne inhiberingen fører til en reduksjon av kontraktile kraft. Fordi hovedgrunnen til NO-syntasen i skjelettmuskulatur er av en  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-avhengig type, representerer denne reguleringen en annen tilbakekobling i  $\text{Ca}^{2+}$ -signalleringen.  $\text{Ca}^{2+}$  aktiverer NO syntase gjennom calmodulin, og NO ville redusere  $\text{Ca}^{2+}$  frigjøring fra intracellulære lagere. Fritt  $\text{Mg}^{2+}$  finnes i skjelettmuskulatur i konsentrasjoner på mM-nivå. Ved disse konsentrasjonsnivåene inhiberer  $\text{Mg}^{2+}$  aktiviteten av RyR (90, 91).  $\text{Mg}^{2+}$  kan enten binde seg til høy-affinitets  $\text{Ca}^{2+}$ -bindesetet på en kompetitiv måte, eller til det inhibitoriske lav-affinitets  $\text{Ca}^{2+}$ -bindesetet (92).  $\text{Mg}^{2+}$  kan også binde seg på en tredje måte på et annet sete som vil blokkere  $\text{Ca}^{2+}$ -overføring (93).

### 1.9.5 Testosteron og muskelfunksjon

Androgene steroider, spesielt testosteron, har i tidligere studier vist seg å utøve en trofisk effekt på muskelmasse og styrke (94). Flere studier har sett på sammenhengen mellom androgennivåer og muskelfunksjon, deriblant fritt testosteron (FT), muskelmasse og

muskelstyrke. En tverrsnittstudie gjort av Sculz og medarbeidere fant at det hos menn i alderen 51 til 85 år var en sammenheng mellom lavt fritt testosteron og lav muskelmasse, økt fallrisiko og dårligere statisk og dynamisk balanse (95). En annen tverrsnittstudie så på 121 menn og 180 kvinner i alderen 65 til 97 år, hvor de så at muskelmasse hadde en signifikant assosiasjon med fritt testosteron, fysisk aktivitet, hjerte- og karsykdommer og IGF1 (insuline-like growth factor 1) (96). Roy og medarbeidere observerte også en sammenheng mellom FT og muskelstyrke, men ikke mellom FT og muskelmasse, på menn i alderen 20 til 90 år. Derimot er de fleste av studiene gjort på eldre individer, hvor flere studier viser at det er et naturlig fall av androgene steroider jo eldre en blir, spesielt FT og testosteron (T). Om disse aldersrelaterte endringene i serum T og FT skyldes aldersrelaterte endringer i muskelmasse og styrke har ikke blitt etablert (94).

### **1.9.6 Testosteron og vitamin D**

I de seneste årene har det blitt foretatt studier for å finne ut om det er en sammenheng mellom testosteronnivå og vitamin D-status. I en prospektiv studie gjort av Wehr og medarbeidere (97) i Tyskland (LURIC-studien) ble 2299 menn rekruttert for å studere forskjellige helseparametere. Hypogonadisme ble funnet hos 18% av studiepopulasjonen, og disse mennene hadde også signifikant lavere gjennomsnittlig vitamin D-status enn menn med tilstrekkelig testosteronnivåer. Det var også signifikante månedlige variasjoner i testosteron- og vitamin D-nivåer, som også fulgte samme mønster, med lavest nivå på våren og høyest på sensommeren. Det må derimot nevnes at populasjonen hadde en alder fra 51 til 73 år, og at de ikke målte vitamin D-bindende protein til forsøkspersonene. En tverrsnittstudie i Tromsø ble utviklet med sammenlagte data fra 3 randomiserte kliniske studier, hvor de her fant en signifikant sammenheng mellom 25(OH)D-status og testosteron ( $r=0.08$ ,  $p<0.05$ ) hos de totalt 893 mennene som var med i studien (98). Derimot var ikke denne sammenhengen sterk og den var kun signifikant når man brukte 25(OH)D som en kontinuerlig variabel. I kontrast til LURIC-studien, har ikke EMAS-studien (99) funnet tilsvarende resultater i sesongvariasjonen i testosteron. Derimot fant de hos generelt friske menn i alderen 40 til 79 år med 25(OH)D-status under 50 nmol/L, at det var en signifikant sammenheng mellom hypogonadisme og lav vitamin D-status, basert på kombinert testosteron og luteiniserende hormon. En kasus kontroll studie gjort i USA har også sett på 25(OH)D- og testosteronnivå, hvor de har fått tilsvarende resultater (100). De fant indikasjoner på at sammenhengen mellom disse to markørene er sterkest for de lavere verdiene av 25(OH)D. Det ble også funnet sesongvariasjoner i vitamin

D-status, men ikke i testosteronkonsentrasjon. Derimot hadde de i forhold til LURIC studien, kun 25% (272) av deltakere med vitamin D-nivå < 50 nmol/L. I Luric studien hadde 63% (1448) av deltakerne under 50 nmol/L(100).

Når det gjelder intervensjon med vitamin D-tilskudd, har en dobbelt blindet randomisert kontrollert studie med 54 menn sett på effekten av daglig vitamin D-tilskudd på 83 µg mot placebo over ett år. Gruppen som fikk tilskudd, hadde en signifikant økning i både 25(OH)D-status (økte med omlag 54 nmol/L) og testosteronnivå (totalt testosteron fra 10,7 til 13,4 nmol/L og fritt testosteron fra 0,222 til 0,267 nmol/L), i motsetning til placebogruppen. Serum-25(OH)D-status ved intervensjonsstart var under 50 nmol/L. Det bør nevnes at det var et lite antall deltakere i denne studien, og at de ikke testet andre testosteronrelaterte funksjoner som libido, humør eller muskelstyrke (101). Det ble ikke funnet en tilsvarende effekt i en randomisert klinisk studie på 282 menn i Tromsø (98), dette utvalget besto av 3 separate intervensjonsstudier (129, 53 og 100 deltakere). Samtlige deltakere var i alderen 20–75 år og hadde en 25(OH)D-status ved intervensjonsstart fra 47 til 53 nmol/L. De ble delt inn i grupper med tilskudd på 500 eller 1000 µg vitamin D per uke eller placebo, men intervensjonsperioden var forskjellig for de respektive studiene (fra 6 til 12 måneder). Subanalyser gjort på deltakere med en 25(OH)D-status lavere enn 50, 40 og 30 nmol/L ga ingen tendenser for en effekt av vitamin D-tilskudd på testosteronnivå.

## **1.10 Vitamin D relatert til skjelettmuskulaturens funksjon**

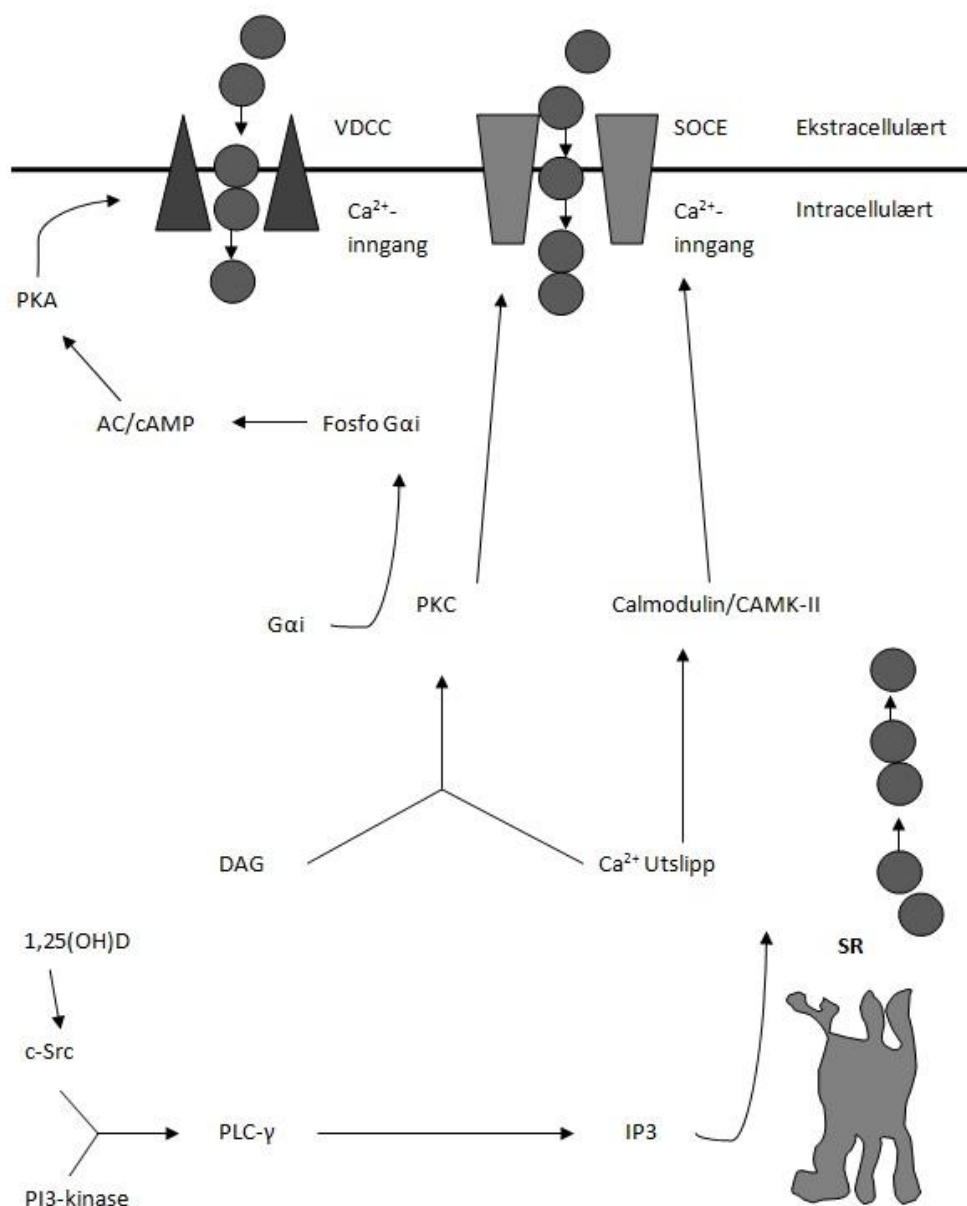
### **1.10.1 Vitamin D og kalsium- og fosfathomeostase**

I tillegg til at vitamin D regulerer kalsium homeostase i hele kroppen, øker det også kalsium tilstrømningen til muskelceller som gjør at det kan ha både en direkte og en indirekte effekt på kalsium-relaterte effekter på muskulaturen (102). Kontraksjonshastigheten bestemmes blant annet av hvor raskt  $\text{Ca}^{2+}$  akkumuleres i cytosol når aksjonspotensialene kommer til fibre. Denne hastigheten kan bli langsommere hvis det er for lite  $\text{Ca}^{2+}$  i SR eller at RyR-reseptorene er hemmet (88). Figur 2 viser hvordan 1,25-dihydroksyvitamin D induserer endringer i intracellulære kalsiumnivåer i muskelceller. Dette gjøres først ved et hurtig inositol trifosfat (IP3)-avhengig kalsiumskift fra SR til cytosol, etterfulgt av en prosess som resulterer i en instrømning av ekstracellulært kalsium via aktivering av lagerstyrt- (store-operated calcium



entry (SOCE)) og spenningsavhengig-kalsiumkanal (voltage-dependant calcium-channel (VDCC)) (87).

Fosfat er et essensielt substrat i produksjonen av ATP og i proteinsyntese. Det er vist at fosfatopptaket i muskulatur blir påvirket av 25-hydroksyvitamin D. Ved administrering av 25-hydroksyvitamin D til rotter med vitamin D- og fosfatmangel, fikk rottene en signifikant økning av fosfatkonsentrasjonen i muskelceller *in vitro* (103). En annen studie har vist spesifikk transport av fosfat ( $^{32}\text{P}$ -merking) gjennom plasmamembranen i muskulatur, etter *in vivo* vitamin D refylling av vitamin D i kylling med vitamin D-mangler (104)



**Figur 2** Mekanismer som vitamin D påvirker kalsiumhomeostase i dyrkede kulturer av muskelceller. c-Src, cellulær Src; PI3-kinase, fosfoinositid 3-kinase, PKA, protein kinase A, PLC-γ, fosfolipase Cγ

### **1.10.2 Vitamin D-reseptor i skjelettmuskulatur**

Vitamin D reseptorer (VDR) finnes i flere vev i kroppen, blant annet i epitelceller i tarm, bronkier, nyrer og hud, betaceller i bukspyttkjertel, immunsystemet, i noen endokrine kjertler og i noen vev relatert til reproduksjon (105). VDR er en transkripsjonsfaktor som regulerer genekspressjon på en ligandavhengig måte (14). Reseptorene har blitt karakterisert som medlemmer av steroid hormonenes superfamilie. I tillegg har det vist seg at VDR har forskjellige genetiske polymorfismer, som kan påvirke funksjonen deres innen skjelettmuskulatur (106). Faktorer som alder, vitamin D-status, kalsium og helsetilstand kan påvirke ekspresjonen av VDR-genet i forskjellige vev (105). Det har i en studie blitt observert at skjelettmuskulatur har egen VDR noe som kan tilsa at vitamin D har en direkte rolle i forhold til muskelfunksjon, og at det kan være forskjell i vitamin D sin funksjon i muskulatur avhengig av hvor og i hvilket antall de finnes i de forskjellige muskelgruppene (107). Imidlertid er det en utfordring i at VDR antistoffene er lite spesifikke (108). I løpet av de siste årene har det kommet studier som argumenterer for at det ikke finnes VDR i skjelett-, hjerte- eller glatt muskulatur ved bruk av Western blot og immuno-histokjemi. Disse resultatene kan sette spørsmålsteget ved vitaminets direkte funksjon på muskulatur (105, 109). En annen mulighet er at det kan være forskjeller i ekspresjon av VDR i skjelettmuskulatur i forskjellige arter og gjennom forskjellige stadier i muskeldifferensieringen. *In vivo* har det blitt observert VDR mRNA i muskulaturen hos tre uker gamle villtype mus (110).

### **1.10.3 Randomiserte kontrollerte studier på vitamin D<sub>3</sub> og muskelfunksjon hos yngre personer og/eller idrettsutøvere**

Tabell 9 gir en oversikt over randomiserte kontrollerte studier som studerer effekten av vitamin D-tilskudd på muskelfunksjon, gjort på voksne i alderen 18 til 45 år. I Close og medarbeidere (73) sin studie på 10 idrettsutøvere ble det funnet en signifikant effekt på muskelfunksjon hos de som fikk vitamin D<sub>3</sub>-tilskudd, sammenliknet med placebogruppen. Intervensjonsgruppen fikk forbedringer på muskelfunksjon i vertikale hopp og sprint. I denne studien var treningen standardisert gjennom intervensjonsperioden (73). I en annen studie av Close og medarbeidere (74) der de så på 30 utøvere i forskjellige idretter, fant de imidlertid ingen signifikante endringer i muskelfunksjon. Lavere 25(OH)D-status ved intervensjonsstart ga imidlertid en større respons på effekten av tilskuddene. I Barker og medarbeidere (72) sin studie hadde forsøkspersonene en noe høyere 25(OH)D-status ved intervensjonsstart sammenliknet med de andre studiene. Studiepopulasjonen var heller ikke idrettsutøvere, men

jevnlig aktive personer i alderen 18 til 45 år. De fant ingen endringer i styrke ved tilskudd av vitamin D, selv om 25(OH)D-status korrelerte med muskelstyrke. I India ble det gjort en studie på 40 personer i alderen 20 til 40 år med lav 25(OH)D-status ved intervensjonsstart (50). Det ble funnet en signifikant økning i grepsstyrke og gastro-soleusstyrke hos gruppen som fikk både vitamin D<sub>3</sub> og kalsium, sammenliknet med placebogruppen.

Intervensjonsperioden var på 6 måneder, men 25(OH)D-status var høyere etter 2 måneder enn ved intervensjonsslutt. Goswami og medarbeidere (75) gjorde en oppfølgingsstudie av den ovennevnte studien, som også hadde en intervensjonsperiode på 6 måneder med tilsvarende protokoll for vitamin D-tilskudd og en like lav 25(OH)D-status hos deltakerne sine ved intervensjonsstart (75). De fant ingen endringer i styrkeparametre. I denne studien var det imidlertid kun kvinner med.

**Tabell 9 Oversikt over randomiserte kontrollerte studier som benytter tilskudd av vitamin D<sub>3</sub> i sammenheng med muskelfunksjon**

| Studie (referanse)           | Antall forsøkspersoner som fullførte intervensjonen   | Deltakerdetaljer  | Intervensjonsperiode | Intervensjonstilskudd |  | 25(OH)D (nmol/L) ved start (gj.snitt±SD)   | 25(OH)D (nmol/L) ved slutt (snitt±sd)  |  | Styrkemål og måleteknikk, enhet (p-verdi hvis signifikant)  |
|------------------------------|---|---|----------------------|-----------------------|--|--|--|--|---|
|                              |   |   |                      | Kontroll              | Intervensjon   |  | Kontrollgruppe                         | Intervensjonsgruppe  |   |
| Barker og medarbeidere (72)  | 30 (10 i placebo, 10 i 5 µg- og 10 i 100 µg-gruppen)  | Trente menn (50%) og kvinner (50%), 18 - 45 år fra Salt Lake City, USA                    | 28 dager             | Placebo               | 5 µg D <sub>3</sub> /dag<br>100 µg D <sub>3</sub> /dag                                   | Fra figur:<br>Placebo: ≈ 70±28<br>5 µg: ≈ 93±37<br>100 µg: ≈ 80±32   | Fra figur ≈ 63(30)                     | Fra figur:<br>5 µg-gruppen: ≈ 93(20)<br>100 µg-gruppen: ≈ 125(12.5)                  | Ett-bens horisontal plyo-press, W/kg<br>Ett-bens isometrisk press, N/kg   |
| Close og medarbeidere (73)   | 11 (10 gjennomførte fysiske tester (5 i placebo, 5 i 125 µg-gruppen)  | Mannlige fotballspillere fra engelsk profflag, alle deltakere over 50°N                   | 2 måneder            | Placebo               | 125 µg D <sub>3</sub> /dag   | Fra figur: ≈ 55±25   | Fra figur ≈ 25                         | Fra figur: ≈ 105   | 1 RM benkpress, kg<br>1 RM knebøy, kg<br>Vertikalt hopp, cm, (p=0.015)<br>10 meter sprint, s (p=0.005)<br>30 meter sprint, s<br>Illinois agility test   |
| Close og medarbeidere (74)   | 30 (10 i placebo, 10 i 500 µg-gruppen, 10 i 1000 µg-gruppen)  | Forskjellige idretter i Storbritannia, alle mannlige deltakere over 53°N                  | 3 måneder            | Placebo               | 500 µg D <sub>3</sub> /uke<br>1000 µg D <sub>3</sub> /ke                                 | Placebo: 52±27<br>500 µg: 53±26<br>1000µg: 51±26   | Fra figur < 40                         | Fra figur:<br>500 µg-gruppen: ≈ 80<br>1000 µg-gruppen: ≈ 100                         | 20 meter sprint, s<br>Vertikalt hopp, cm<br>1 RM benkpress, kg<br>1 RM benpress, kg   |
| Goswami og medarbeidere (75) | 153 (37 i dobbel placebo, 38 i Ca <sup>2+</sup> og placebo, 39 i D <sub>3</sub> og placebo og 39 i Ca <sup>2+</sup> og D <sub>3</sub> ) | Unge, kvinnelige studenter fra All India Institute of Medical Sciences                    | 6 måneder            | Placebo               | 1500 µg D <sub>3</sub> /uke i 8 uker, deretter 1500 µg 2 ganger/måned i 4 måneder        | Placebo: 21±8<br>Ca <sup>2+</sup> : 25±8<br>D <sub>3</sub> : 23±8<br>Ca <sup>2+</sup> og D <sub>3</sub> : 24±9 | 19(9)                                  | D <sub>3</sub> -gruppen: 75(21)<br>D <sub>3</sub> /Ca <sup>2+</sup> -gruppen: 67(24) | Grepsstyrke, kg<br>Klypegrep-styrke, kg<br>6-minutter-gange-test, m   |
| Gupta og medarbeidere (50)   | 40 (20 placebo, 20 vitamin D <sub>3</sub> og kalsium)   | Friske menn (65%) og kvinner (35%) rekruttert fra All India Institute of Medical Sciences | 6 måneder            | Placebo               | 1500 µg D <sub>3</sub> /uke i 8 uker, deretter 1500 µg D <sub>3</sub> /måned i 4 måneder | Placebo: 21±9<br>D <sub>3</sub> +kalsium: 25±10  | 2 måneder: 33(14)<br>6 måneder: 30(15) | 2 måneder: 95(54)<br>6 måneder: 56(17)   | Grepsstyrke, kg (p=0.001)<br>Gastro-soleus, Nm (p=0.04)<br>Klypegrep-styrke, kg<br>Maksimal inspiratorisk kraft, cmH <sub>2</sub> O<br>Maksimal ekspiratorisk kraft, cmH <sub>2</sub> O<br>6-minutter-gange-test, m (p=0.001) |

## 2 Hensikt

Det finnes flere studier der 25(OH)D-statusen til den generelle befolkningen er kartlagt (59-61, 111, 112), men foreløpig er det få studier på 25(OH)D-status hos idrettsutøvere. Det er indikasjoner på at 25(OH)D-status kan være sentralt for skjelettmuskulaturens funksjon, enten via VDR og direkte funksjon på muskulaturen eller indirekte gjennom den generelle fosfat- og kalsiumreguleringen (5, 107).

Ernæringsavdelingen ved Olympiatoppen, som er kompetanseorganet for norsk toppidrett, ønsket å undersøke hvilken effekt D-vitamin tilskudd har på godt trente personer med suboptimal 25(OH)D-status. Det ble derfor gjennomført en dobbelt blindet randomisert kontrollert studie som gikk over 8 uker. Hovedmålet var å vurdere effekten av vitamin D-tilskudd i to forskjellige doser i behandling av suboptimal status. I tillegg ønsket de å undersøke om det var en sammenheng mellom D-vitamin status, kosthold, solvaner og muskelfunksjon ved intervensjonsstart hos forsøkspersonene, og om supplementeringen av vitamin D kunne påvirke muskelfunksjon. I denne masteroppgaven var hensikten å studere endring i 25(OH)D-status før og etter en intervensjonsperiode med vitamin D-tilskudd, og om endringen kunne bedre muskelfunksjonen til godt trente personer.

### 2.1 Problemstillinger

Hovedproblemstillingen i oppgaven var:

1. Hvor mye øker 25(OH)D-status hos godt trente menn og kvinner ved forskjellig dosering av vitamin D-tilskudd etter 8 uker intervensjon?
  - 1.1 Er det noen forskjeller mellom kjønnene i respons på vitamin D-tilskuddet?

Vi hadde følgende underproblemstillinger:

2. Endres testosteronnivå og muskelmasse hos godt trente menn og kvinner etter 8 uker med vitamin D-tilskudd?
3. Endres muskelstyrke hos godt trente menn og kvinner etter 8 uker med vitamin D-tilskudd?

Muskelstyrke ble målt med følgende tester:

- 3.1 1 repetisjon maksimum (RM) benkpress
- 3.2 1 repetisjon maksimum (RM) benpress

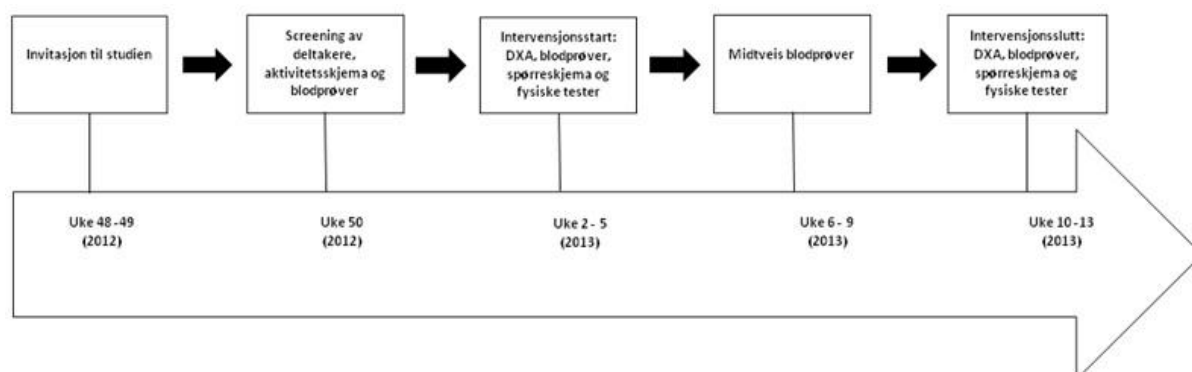
- 3.3    Maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon (MISK)
- 3.4    MISK etter 100 millisekunder
- 3.5    MISK etter 300 millisekunder

## 3 Utvalg og metode

### 3.1 Studiedesign

Oppgaven min var en del av større studie kalt ”D-vitamin status og muskelfunksjon”, som var en dobbelt-blindet, randomisert kontrollert studie. Figur 3 viser studiens design. Studien begynte i uke 48 i 2012 med invitasjon til studien, og ble avsluttet i uke 13 i 2013 da siste forsøksperson ble testet. Det ble foretatt en screening av deltakere i tidsrommet fra 10. desember til 18. desember, 2012. Forsøkspersonene fikk utlevert samtykkeerklæring for signering og et spørreskjema for kartlegging av treningsvaner. I tillegg ble det tatt blodprøver av samtlige deltakere for å finne deres 25(OH)D-status. Intervensjonsperioden begynte 7. januar 2013 med dual-energy X-ray absorptiometry-målinger (DXA), blodprøver, 1 RM i styrkeøvelser og muskelfunksjonstester. Det ble først foretatt tilvenning i alle styrkeøvelsene, før det tidligst to dager senere ble gjennomført 1RM testing. Fire uker etter at forsøkspersonene begynte intervensjonen ble det tatt nye blodprøver for å kontrollere om noen hadde nærmet seg øvre referansenivå for 25(OH)D-status. Ved intervensjonsslutt (8 uker etter start) ble det foretatt retesting av styrkeøvelser, samt blodprøver, DXA og utfylling av treningsskjema.

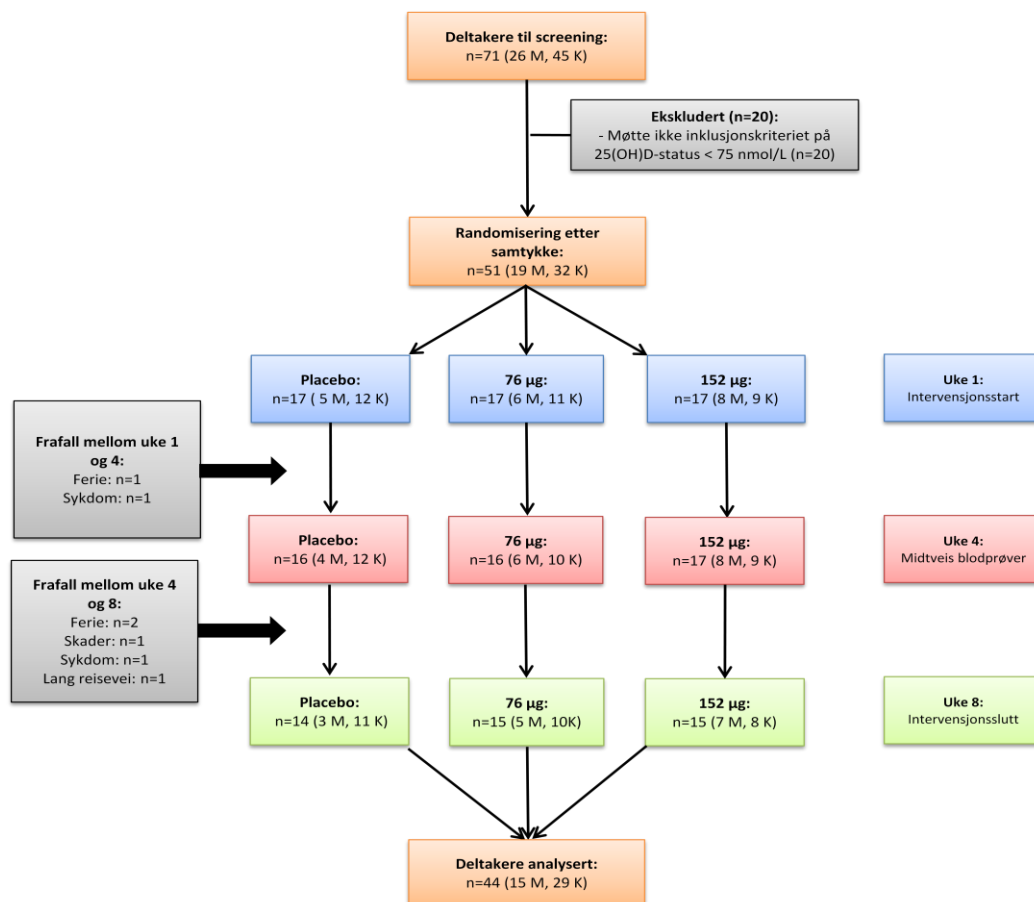
Det ble invitert både menn og kvinner til studien. Størst andel av deltakere til forsøket ble rekruttert fra Norges Idrettshøgskole samt studenter fra Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo. Det ble i tillegg rekruttert 15 forsøkspersoner fra eksterne institusjoner. Deltakerne ble rekruttert gjennom e-post og oppslag på de nevnte fakultetene/studiestedene. Rekruttering begynte i slutten av november og fortsatte ut desember 2012.



Figur 3 Studiens design

## 3.2 Utvalg

Totalt 71 deltakere ble registrert til screening, herav ble 20 deltakere ekskludert fordi de ikke hadde en 25(OH)D-status lavere enn 75 nmol/L. I løpet av forsøksperioden trakk totalt 7 deltakere seg på grunn av skader, sykdom, lang reisevei eller ferie til lavere breddegrader. Femti-en deltakere ble randomisert i de tre gruppene; placebo, 76 µg og 152 µg vitamin D. Ved studieslutt hadde vi totalt 44 deltakere, hvorav 14 i placebo-, 15 i 76 µg- og 15 i 152 µg-gruppen. Randomiseringen av deltakere ble gjort ved rangering etter 25(OH)D-status ved screening. De tre mennene og kvinnene med lavest 25(OH)D-status ble fordelt i hver sin gruppe etter loddtrekning. Tilsvarende ble de tre nest laveste etter der igjen trukket ut på samme måte. Imidlertid ble det rekruttert nye forsøkspersoner etter at gruppene ble trukket første gangen. Randomiseringen av de sist rekrutterte forsøkspersonene ble ikke stratifisert på kjønn fordi de måtte starte supplementeringen umiddelbart. Dette førte til en skjev kjønnsfordeling mellom gruppene. I placebogruppen var det til slutt 11 (79 %) kvinner og 3 (21%) menn, 76 µg-gruppen 10 (67%) kvinner og 5 (33%) menn og i 152 µg-gruppen 8 (53 %) kvinner og 7 (47 %) menn, vist i figur 4.



Figur 4 Studiens flytkart. M = menn, K = kvinner



### **3.2.1 Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier**

Etter screeningen ble det kun rekruttert deltakere med en 25(OH)D-status under 75 nmol/L. De andre inklusjonskriteriene for studien var at man skulle være frisk, skadefri og godt trent. Deltakerne kunne ikke ha skader eller sykdommer som påvirket dem i testene som ble gjort. Definisjonen på godt trent som ble benyttet i denne studien, var moderat til høy intensiv kondisjon- eller styrketrening to til tre ganger i uken. Deltakerne ble oppfordret til å fortsette vanlige treningsrutiner under intervensjonsperioden. Samtlige deltakere skrev under på at de oppfylte inklusjonskriteriene for studien før intervensjonen begynte. Eksklusjonskriteriene var bruk av D-vitamintilskudd med høyere daglig dose enn 10 µg de siste seks månedene før screeningen. Tran og vanlige multivitamintilskudd med inntil 10 µg som daglig dose ble tillatt brukt før screeningen og under intervensjonen. I tillegg kunne de ikke ha vært på ferie i sydlige strøk eller tatt solarium de tre siste månedene.

### **3.2.2 Styrkeberegning**

Det var forventet at forskjellen i 25(OH)D-status ville være stor (over 15 nmol/L) mellom placebogruppen og vitamin D-gruppene etter gjennomført intervensjon. For å finne denne forskjellen ville det være tilstrekkelig med 5-6 forsøkspersoner i hver gruppe. Det var imidlertid også interessant å se om de to ulike vitamin D-dosene ville ha forskjellig effekt på 25(OH)D-status. Vi tok utgangspunkt i at det skulle være minst 8 nmol/L forskjell i endringen i vitamin D status mellom de to intervensjonsgruppene og at variasjonen i endringen (SD) skulle være +/- 5 nmol/L. For å kunne finne en slik effekt med en statistisk styrke på 80% ville vi trenge 10 forsøkspersoner i hver gruppe. Vi regnet med 10-15 % frafall og startet derfor med 20 forsøkspersoner i hver gruppe.

## **3.3 Metode**

### **3.3.1 Vitamin D-tilskuddene**

Deltakerne i de tre gruppene fikk enten placebo, 76 µg- eller 152-µg vitamin D-tilskudd daglig. Pillene var av merket "D-Pearls" og ble levert av Pharma Nord (figur 5). Hver pille inneholdt 38 µg vitamin D<sub>3</sub>. Andre ingredienser i pillene var olivenolje, gelatin, glyserol,

renset vann og fargestoff (karamell). Placebopillene så identiske ut som vitamin D-pillene, men inneholdt maltodekstrin istedenfor vitamin D<sub>3</sub>.



Figur 5 D-Pearls posene slik de ble utlevert til deltakerne. Bildet illustrer en dagsdose

Deltakerne fikk utlevert en eske som inneholdt 56 poser med en daglig dose i hver, en til hver dag i intervensjonsperioden på 8 uker. Hver pose inneholdt 4 piller, med innhold som vist i tabell 10. Det sto skrevet på posene at pillene skulle tas samtidig. Deltakerne fikk beskjed om å levere tilbake poser som ikke var brukt, når de møtte til blodprøvetaking ved intervensjonsslutt.

Tabell 10 Fordeling av piller i gruppene

|        | Placebo         | 76 µg                                 | 152 µg             |
|--------|-----------------|---------------------------------------|--------------------|
| Piller | 4 placebopiller | 2 placebopiller<br>2 vitamin D-piller | 4 vitamin D-piller |

### 3.3.2 Blodprøver

Det ble tatt blodprøver av deltakerne ved hver av de tre visittene gjennom hele studien. Blodprøvene ble analysert for vitamin D, kalsium, fosfat, kreatinin og testosteron. Alle prøvene ble målt i serum. Analysene for kalsium, fosfat og kreatinin ble inkludert i screeningen fordi vi ville kontrollere om noen av forsøkspersonene hadde kontraindikasjoner for å delta i studien. Analysene for kalsium og fosfat ble gjentatt midtveis i studien (etter 4 uker) for å kontrollere om noen av forsøkspersonene i de to intervensjonsgruppene fikk kalsium- og/eller fosfatverdier over referanseområdet som følge av vitamin D-tilskuddene, da ville de blitt ekskludert fra studien. Forsøkspersoner som hadde 25(OH)D-status over øvre referanseverdi (150 nmol/L) midtveis i intervensjonen, ble bedt om å seponere tilskuddet for å

unngå å ende opp med et ugunstig høyt 25(OH)D-nivå. Blodprøvene ble sendt til Først Medisinsk Laboratorium (Oslo, Norway) for analyse. Alle deltakere som tok blodprøver og DXA møtte fastende mellom klokken 07.20 og 10.00. Det var tillatt å drikke vann i denne perioden.

### 3.3.3 Testing av 1 repetisjon maksimum (RM)

Alle deltakerne i studien fikk en tilvenningstrening på styrketestene i studien før oppstart. Dette ble gjort for å la deltakerne bli kjent med de respektive øvelsene, samt for å kunne finne et estimat litt under 1 RM, slik at man best mulig kunne standardisere oppvarmingen til intervensjonsstart. Oppvarmingen og forsøkene på testen ble standardisert etter protokollen som er vist i tabell 11.

Tabell 11 Oppvarmingsprosedyren for 1 RM-testing for benkpress og benpress

| Prosent av estimert 1 RM (%) | Antall repetisjoner |
|------------------------------|---------------------|
| 50                           | 10                  |
| 75                           | 6                   |
| 85                           | 3                   |
| 95                           | 1                   |
| Forsøk 1                     | 1                   |
| Forsøk 2                     | 1                   |
| Forsøk 3                     | 1                   |

Deltakerne kunne velge ikke å fullføre alle tre forsøkene- hvis det ble vurdert at et maksløft allerede hadde blitt gjort. Tilsvarende prosedyre ble gjort ved intervensjonsslutt, bortsett fra at oppvarmingen denne gangen ble kalkulert fra 1 RM gjort ved intervensjonsstart, og ikke fra tilvenningen. Pausene mellom hvert løft varierte individuelt for oppvarmingsløftene, men ble standardisert til 2 minutter da deltakerne skulle gjøre maksløftene sine.

Variasjonskoeffisienten for repeterte målinger i benkpress er under 3%.

### Testing av 1 repetisjon maksimum (RM) i benkpress

Reglene for godkjent løft i benkpress var at deltakerne skulle ha føttene i bakken, samt øvre del av rygg og rumpa i benken. Løftet ble gjort ved at en hjelper løftet og vrei ut stangen for forsøkspersonen, slik at deltakeren begynte løftet med full ekstensjon i albueledd. Stangen skulle i bunnen av løftet treffe rett under brystet med kontrollert kraft uten sprett, og føres tilbake til startposisjon med full ekstensjon i albueleddet. Benkpressdrakt var ikke tillatt som hjelpemiddel. Øvelsene ble utført som figur 6 viser.



Figur 6 Bildet til venstre illustrerer øvelsen i start- og sluttposisjon, mens bildet til høyre illustrerer midtposisjon

### Testing av 1 repetisjon maksimum (RM) i benpress

Regler for godkjent løft i benpress, var at samtlige deltakere skulle begynne øvelsen med full ekstensjon i kneleddet, føre vekten kontrollert ned til 90 grader i kneleddet og berøre en trekloss, før vekten presses opp til startposisjon med full ekstensjon i kneleddet. Treklossene ble testet under tilvenningstreningen, og ble individuelt justert for hver deltaker. Deltakerne skulle også benytte samme fottøy for hver testing, slik at det ikke var en faktor som ville påvirke løftet. Hver deltaker ble oppfordret til å bruke en naturlig fotplassering, og det ble presisert at den skulle være lik for hver gang de testet. Det var ikke tillatt å bruke noen form for utstyr utenom knevarmere. Variasjonskoeffisienten for repeterte målinger i benpress er under 3%. Øvelsene ble utført slik som figur 7 viser.



Figur 7 Bildet til venstre illustrerer øvelsen i start- og sluttposisjon, mens bildet til høyre illustrerer midtposisjon

### **3.3.4 Testing av maksimal voluntær isometrisk styrke av kneekstensorene (MISK)**

Maksimal voluntær isometrisk styrke av kneekstensorene ble utført i et modifisert Gym2000 kne-ekstensjonsapparat. Forsøkspersonene ble spent fast med en 4-punkts sele. Kneet skulle være fiksert med en 90° fleksjon i kneleddet. Oppvarmingen besto av tre serier med fem sekunder lange kontraksjoner med økende kraft for hver kontraksjon, henholdsvis 30%, 50% og 80% av maksimal kraft. Det ble alltid benyttet høyre ben på deltakerne, med ett minutt pause mellom hvert forsøk. Forsøkspersonene ble bedt om å oppnå maksimal kraft så raskt som mulig, samt opprettholde den i to til tre sekunder. Kraften som ble registrert var maksimal kraft etter 100 millisekunder, etter 300 millisekunder og den høyeste kraften produsert i løpet av kontraksjonen. Resultatene som ble notert var de beste av de tre forsøkene. Variasjonskoeffisienten for repeterte målinger i maksimal voluntær isometrisk styrke av kneekstensorene i samtlige ovennevnte målinger er under 3%.

### **3.3.5 Skjema for registrering av treningsvaner**

Ved screeningen av deltakerne ble det gitt ut et spørreskjema for trening (vedlegg 3). Dette skjemaet besto av spørsmål om treningsfrekvens, treningsøktens varighet og -intensitet samt type trening. Formålet med skjemaet var å bestemme om deltakerne falt under inklusjonskriteriet som godt trent. I tillegg skulle det brukes for å kontrollere om deltakernes treningsmengde hadde endret seg i løpet av intervensjonsperioden. Skjemaet ble utviklet av masterstudenten.

### **3.3.6 DXA-måling**

DXA-maskinen som ble benyttet i studien var en Lunar iDXA fra GE Healthcare. DXA-målingene ble foretatt ved intervensjonsstart og –slutt på samtlige deltakere. DXA-målingene ble inkludert i studien for å se på endringen i kroppsmasse og muskelmasse hos deltakerne. Nøyaktigheten ligger mellom 3 og 8 prosent, og usikkerheten ved målingene er relatert til at DXA bruker bløtvev som referanse (113). Deltakerne møtte fastende til DXA-målingene.

### **3.4 Etiske retningslinjer**

Alle deltakerne fikk informasjon om studien og deres rolle i den, før de skrev under en samtykkeerklæring (vedlegg 2). Studien trengte ikke gjodkjenning av Regional Etisk Komité ifølge komiteen som vurderte søknaden, den anså at studien lå utenfor helseforskningsloven.

### **3.5 Statistiske analyser**

Statistiske analyser ble gjort ved hjelp av IBM SPSS Statistics for Windows, versjon 19.0.0. Dataene ble undersøkt for normalfordeling med Kolmogorov-Smirnov og Shapiro-Wilk tester. Alle data var normalfordelte, dette ble støttet av histogrammer. Ettersom dataene var normalfordelte, ble det benyttet parametriske tester. Alle statistiske tester var to-sidet, og resultatene ble registrert som signifikant når  $p < 0,05$ . Resultatene er presentert som gjennomsnitt med standardavvik. Sammenheng mellom variabler ble undersøkt med Pearson's korrelasjonstest. Det ble gjort enveis variansanalyser (ANOVA) med Bonferroni-korreksjon for multippel sammenlikning, for undersøkelse om det var en signifikant endring mellom gruppene for 25(OH)D-status og styrkevariablene fra intervensjonsstart til –slutt. For å se på endringer innad i en gruppe fra intervensjonsstart til intervensjonsslutt ble det benyttet parede t-tester.

## 4 Resultater

### 4.1 Utvalg

Forsøkspersonenes alder, høyde, vekt, kroppsmasseindeks (KMI) og muskelmasse ved intervensjonsstart er beskrevet i tabell 12. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom noen av gruppene sammenlagt for begge kjønn. Kvinnene i placebogruppen var signifikant eldre enn kvinnene i 76 µg-gruppen ( $4,8 \pm 2,1$  år,  $p=0.039$ ).

**Tabell 12 Forsøkspersonenes alder og antropometri ved intervensjonsstart, resultater vist for kvinner og menn i hver gruppe. Verdiene er angitt i gjennomsnitt med standardavvik**

|                          | Placebo               |                       | 76 µg         |                   | 152 µg             |                      |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-------------------|--------------------|----------------------|
|                          | Menn<br>(n=3)         | Kvinner<br>(n=11)     | Menn<br>(n=5) | Kvinner<br>(n=10) | Menn<br>(n=7)      | Kvinner<br>(n=8)     |
|                          | Gj.snitt±SD           | Gj.snitt±SD           | Gj.snitt±SD   | Gj.snitt±SD       | Gj.snitt±SD        | Gj.snitt±SD          |
| Alder (år)               | 34,3±7,6              | 29,3±6,4 <sup>#</sup> | 27,0±5,1      | 24,4±2,9          | 26,3±4,2           | 27,8±4,5             |
| Høyde (cm)               | 181±3                 | 171±8                 | 184±10        | 168±6             | 180±5              | 167±5                |
| Vekt (kg)                | 85,9±6,8              | 63,4±8,5              | 84,3±8,8      | 65,6±7,3          | 75,2±9,2           | 62,2±7,8             |
| KMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,2±1,5 <sup>#</sup> | 21,6±2,4              | 25,0±3,1      | 23,3±2,9          | 23,1±1,8           | 22,3±2,5             |
| Muskelmasse (kg)         | 66,1±5,8              | 47,6±5,8              | 65,4±6,9      | 46,5±4,1          | 60,0±5,8           | 43,0±3,4             |
| Treningsdager            | 2,3±2,1               | 2,7±1,6               | 3,2±1,3       | 2,8±1,4           | 2±0,6 <sup>1</sup> | 2,3±1,4 <sup>2</sup> |

Det ble brukt uavhengig t-test for å se på forskjellene mellom gruppene

<sup>1</sup>En mann mindre som besvarte spørreskjemaet (n=6)

<sup>2</sup>En kvinne mindre som besvarte spørreskjemaet (n=7)

<sup>#</sup>Signifikante verdier mellom gruppene

Ved intervensjonsstart var det liten variasjon i 25(OH)D-status mellom de forskjellige gruppene. Gjennomsnittlig 25(OH)D-status i placebo-, 76 µg- og 152 µg-gruppen var henholdsvis  $52 \pm 14$ ,  $55 \pm 13$  og  $53 \pm 15$  nmol/L. Blodprøveverdiene for vitamin D og testosteron for kvinner og menn ved intervensjonsstart er vist i tabell 13. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom noen av gruppene, heller ikke mellom noen av gruppene når menn og kvinner ble sammenliknet hver for seg.

**Tabell 13 Blodprøveresultatene til forsøkspersonene ved intervensjonsstart, resultater vist for kvinner og menn i hver gruppe**

|                     | Placebo       |                   | 76 µg       |                   | 152 µg      |                  |
|---------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|
|                     | Menn<br>(n=3) | Kvinner<br>(n=11) | Menn (n=5)  | Kvinner<br>(n=10) | Menn (n=7)  | Kvinner<br>(n=8) |
|                     | Gj.snitt±SD   | Gj.snitt±SD       | Gj.snitt±SD | Gj.snitt±SD       | Gj.snitt±SD | Gj.snitt±SD      |
| 25(OH)D(nmol/L)     | 45±8          | 53±15             | 50±9        | 57±14             | 52±12       | 53±17            |
| Testosteron(nmol/L) | 16,0±3,6      | 1,51±0,71         | 20,20±4,6   | 1,60±0,74         | 19,01±3,81  | 1,48±0,47        |

Det ble brukt uavhengig t-test for å se på forskjellene mellom gruppene

Utvalgets 1 RM resultater ved intervensjonsstart i benkpress og benpress, maksimal isometrisk kraft i kneekstensjon og kraft etter 100 ms og 300 ms er beskrevet i tabell 14. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom noen av gruppene, heller ikke mellom noen av gruppene når menn og kvinner ble sammenliknet hver for seg.

**Tabell 14** Styrkeresultatene til forsøkspersonene ved intervensjonsstart, resultater vist for kvinner og menn i hver gruppe.

|                        | Placebo       |                        | 76 µg                   |                         | 152 µg      |                  |
|------------------------|---------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|------------------|
|                        | Menn<br>(n=3) | Kvinner<br>(n=11)      | Menn (n=5)              | Kvinner<br>(n=10)       | Menn (n=7)  | Kvinner<br>(n=8) |
|                        | Gj.snitt±SD   | Gj.snitt±SD            | Gj.snitt±SD             | Gj.snitt±SD             | Gj.snitt±SD | Gj.snitt±SD      |
| Benkpress (kg)         | 99,2±39,9     | 49,5±10,2 <sup>1</sup> | 98,5±13,9               | 50,8±11,6               | 87,9±23,4   | 43,4±8,7         |
| Benpress (kg)          | 275,0±57,7    | 165,5±42,6             | 289,0±37,3 <sup>2</sup> | 183,0±49,0 <sup>2</sup> | 252,1±61,2  | 162,8±39,9       |
| Maksimal kraft (N)     | 472,5±94,9    | 459,5±123,9            | 511,6±123,2             | 478,5±131,1             | 465,6±94,0  | 566±161,2        |
| Kraft etter 100 ms (N) | 330,0±59,9    | 294,0±91,1             | 356,6±84,7              | 319,7±97,5              | 338,8±79,1  | 378,5±102,7      |
| Kraft etter 300 ms (N) | 451,8±89,9    | 431,1±121,7            | 477,5±109,0             | 447,2±124,3             | 450,3±94,9  | 535,1±148,7      |

Det ble brukt uavhengig t-test for å se på forskjellene mellom gruppene

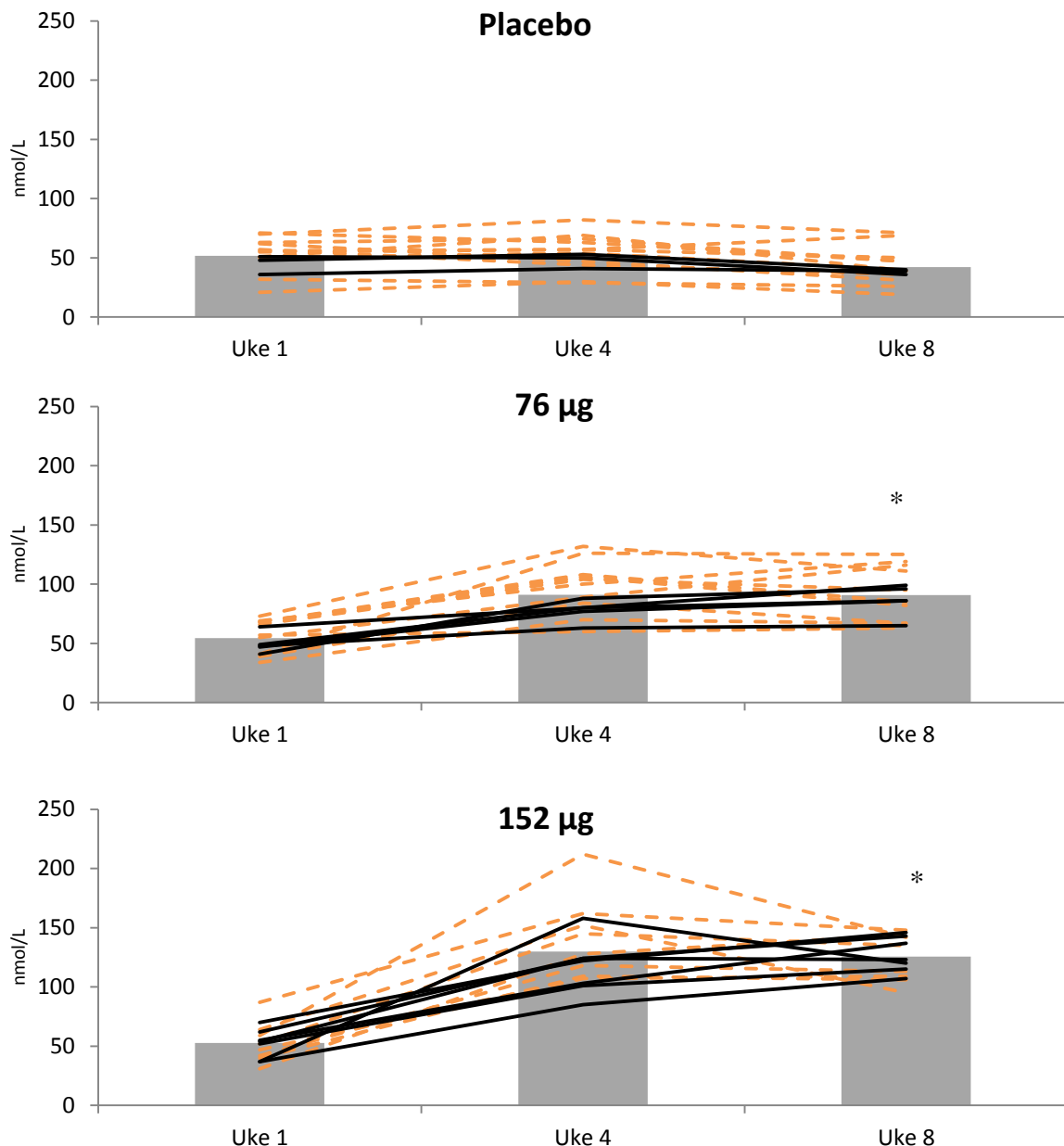
<sup>1</sup>En kvinne mindre som tok denne øvelsen i placebogruppen (n=10)

<sup>2</sup>En kvinne og én mann mindre som tok denne øvelsen i 76 µg-gruppen (n=9 og n=4)

## 4.2 Endring i 25(OH)D-status

Det var en signifikant endring i 25(OH)D-status mellom gruppene fra intervensjonsstart til –slutt, vist i figur 8. Ved intervensjonsslutt hadde placebo-, 76 µg- og 152 µg-gruppen en gjennomsnittlig (±SD) 25(OH)D-status på henholdsvis 42±14, 91±20 og 126±18 nmol/L (p<0.001). Endringen i 25(OH)D-status fra intervensjonsstart til –slutt var en reduksjon på 10 nmol/L for placebogruppen, og en økning på 36 nmol/L og 73 nmol/L for henholdsvis 76 µg- og 152 µg-gruppen.





**Figur 8** Gjennomsnittlig 25(OH)D-status for hver gruppe i uke 1, 4 og 8. Individuelle data er markert som stiplede oransje linjer (kvinner) eller hele svarte linjer (menn). Signifikante forskjeller mellom gruppene fra intervensjonsstart til –slutt er markert med \*. Tre kvinner og én mann seponerte vitamin D-tilskuddet etter 6 uker fordi de hadde 25(OH)D-status over 150 nmol/L etter 4 uker

Begge gruppene som fikk vitamin D-tilskudd hadde en signifikant økning i 25(OH)D-status fra uke 1 til 4 (figur 8). Fra uke 4 til 8 var det ingen signifikant endring i disse to gruppene. Imidlertid var det en signifikant reduksjon i 25(OH)D-status i placebogruppen fra uke 4 til 8.

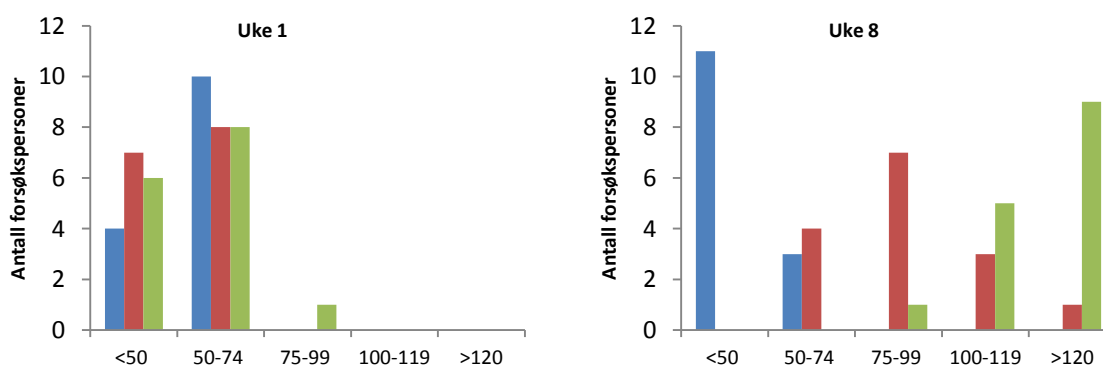
For kvinnene i begge intervensjonsgruppene var det en signifikant økning i 25(OH)D-status fra uke 1 til 8 ( $p < 0.001$ ). Imidlertid var det en tendens til at 25(OH)D-statusen til kvinnene

falt fra uke 4 til 8. Endringene i 25(OH)D-status gitt i absoluttverdier for kvinner i alle gruppene er vist i vedlegg 4.

For menn i 76 µg- og 152 µg-gruppen var det en signifikant økning i 25(OH)D-status fra uke 1 til 4 ( $p=0.009$  og  $p=0.001$ ). Det var en tendens til at 25(OH)D-statusen økte fra uke 4 til 8, men denne økningen var kun signifikant for 152 µg-gruppen (10 nmol/L,  $p=0.035$ ).

Endringene i 25(OH)D-status gitt i absoluttverdier for menn i alle gruppene er vist i vedlegg 4.

Figur 9 viser fordeling av forsøkspersonene i forskjellige 25(OH)D-nivåer ved intervensjonsstart og –slutt. I uke 1 var det kun 1 person som hadde 25(OH)D-status over 75 nmol/L, mens det i uke 8 var 26 personer. Av de 26 personene som lå over 75 nmol/L i uke 8, var 15 personer (100%) fra 152 µg-gruppen og 11 personer (73%) fra 76 µg-gruppen. Én av de 15 personene fra 152 µg-gruppen hadde en 25(OH)D-status mellom 75 og 100 nmol/L, mens de resterende 14 hadde en status over 100 nmol/L.



Figur 9 Fordeling av forsøkspersonene i forskjellige 25(OH)D-nivåer avhengig av 25(OH)D-status ved uke 1 (figuren til venstre) og uke 8 (figuren til høyre). Placebogruppen er markert med blått, 76 µg-gruppen med rødt og 152 µg-gruppen med grønt. Nivåene på x-aksen er angitt i nmol/L

### 4.3 Effekt av vitamin D-tilskudd på testosteronnivå

Endring i testosteronnivå hos deltakerne er vist i tabell 15. Det ble ikke funnet noen signifikante endringer i testosteronnivåer mellom gruppene eller innad i gruppene.

**Tabell 15 Endring i testosteronnivå fra intervensjonsstart til –slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Alle verdier er regnet ut i nmol/L, med gjennomsnitt og SD**

|             | Placebo (n=14) | 76 µg (n=15) | 152 µg (n=15) |
|-------------|----------------|--------------|---------------|
| Testosteron | -0,6±1,4       | -1,2±2,3     | -0,3±1,9      |

For å se på forskjellen fra intervensjonsstart til –slutt i muskelmasse innad i gruppene ble det benyttet parede t-tester

## 4.4 Effekt av vitamin D-tilskudd på muskelmasse

### 4.4.1 Muskelmasse

Endring av utvalgets muskelmasse totalt og for forskjellige kroppsdeler er vist i tabell 16. Det var ingen signifikant endring i muskelmasse fra intervensjonsstart til –slutt mellom gruppene.

**Tabell 16 Endringer i fettfri masse fra intervensjonsstart til –slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Alle verdier er regnet ut i kilo, med gjennomsnitt og SD. Signifikante verdier innad i gruppene er markert med #**

|           | Placebo (n=14)            | 76 µg (n=15) | 152 µg (n=15)             |
|-----------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| Total     | -0,667±0,641 <sup>#</sup> | -0,482±1,221 | -0,494±0,734 <sup>#</sup> |
| Armer     | -0,074±0,163              | -0,012±0,239 | -0,010±0,152              |
| Bein      | -0,131±0,473              | -0,084±0,530 | -0,169±0,337              |
| Overkropp | -0,445±0,561 <sup>#</sup> | -0,389±0,708 | -0,293±0,571              |

For å se på forskjellen fra intervensjonsstart til –slutt i muskelmasse innad i gruppene ble det benyttet parede t-tester

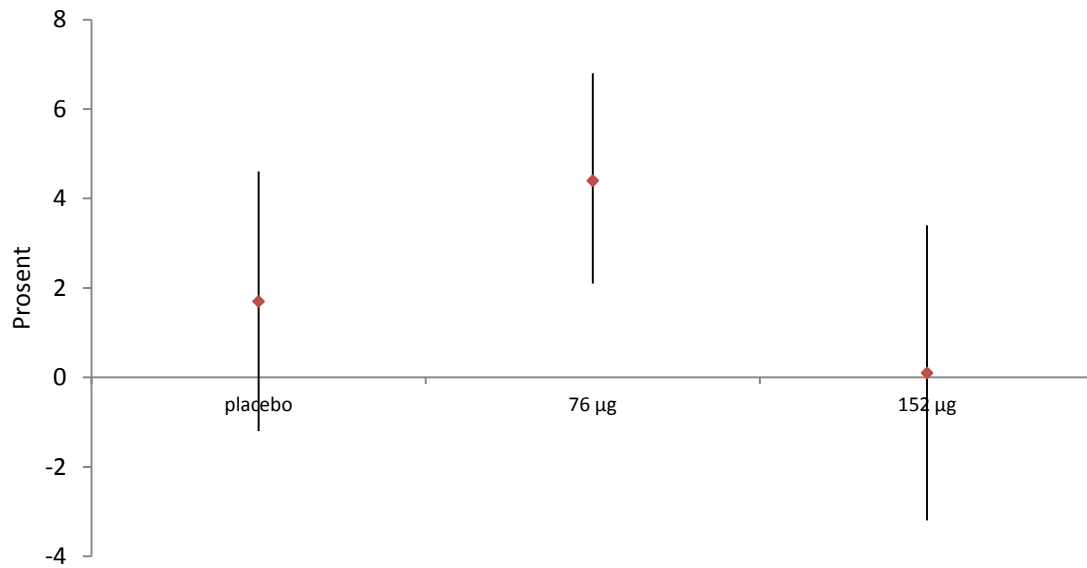
<sup>#</sup>Signifikante verdier innad i gruppene

Innad i gruppene var det en signifikant reduksjon i placebogruppen for den totale muskelmassen (p=0.002) og for muskelmasse i overkroppen (p=0.011). For 76 µg-gruppen var det en trend (p=0.052) i reduksjon av muskelmasse i overkroppen. For 152 µg-gruppen var det en signifikant reduksjon (p=0.021) i den totale muskelmasse.

## 4.5 Effekt av vitamin D-tilskudd på muskelstyrke

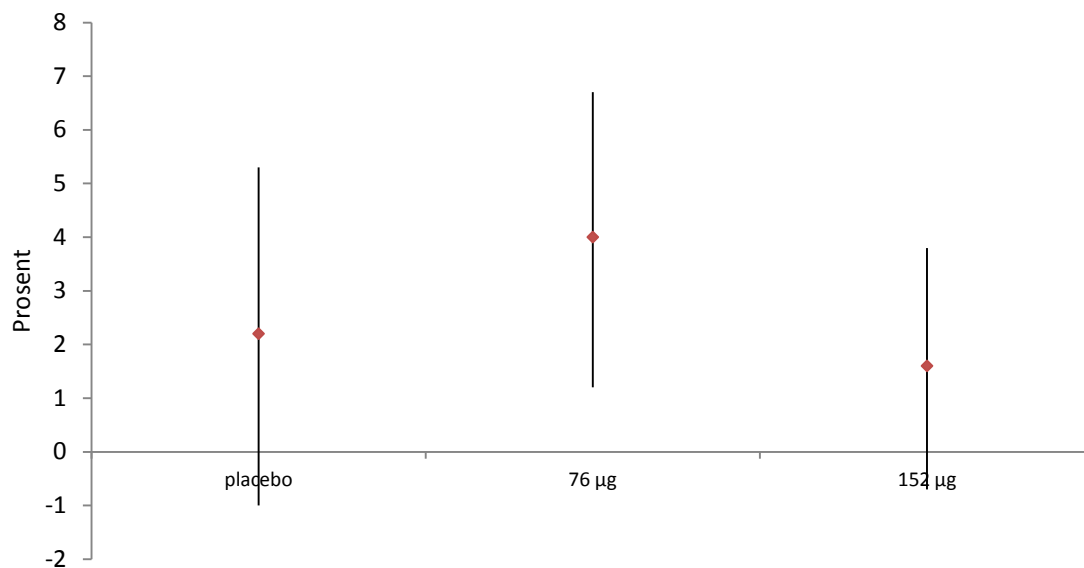
### 4.5.1 1 RM tester

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom gruppene fra intervensjonsstart til –slutt i benkpress (figur 10). Innad i gruppene var det signifikant økning i styrke i 76 µg-gruppen (p=0.005, n=15), men ikke 152 µg-gruppen. Endring i absoluttverdier for henholdsvis kvinner og menn for alle gruppene er vist i vedlegg 5 og 6.



**Figur 10** Prosentvis endring i benpressresultater fra intervensjonsstart til -slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Dataene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall. N=43 sammenlagt for alle gruppene

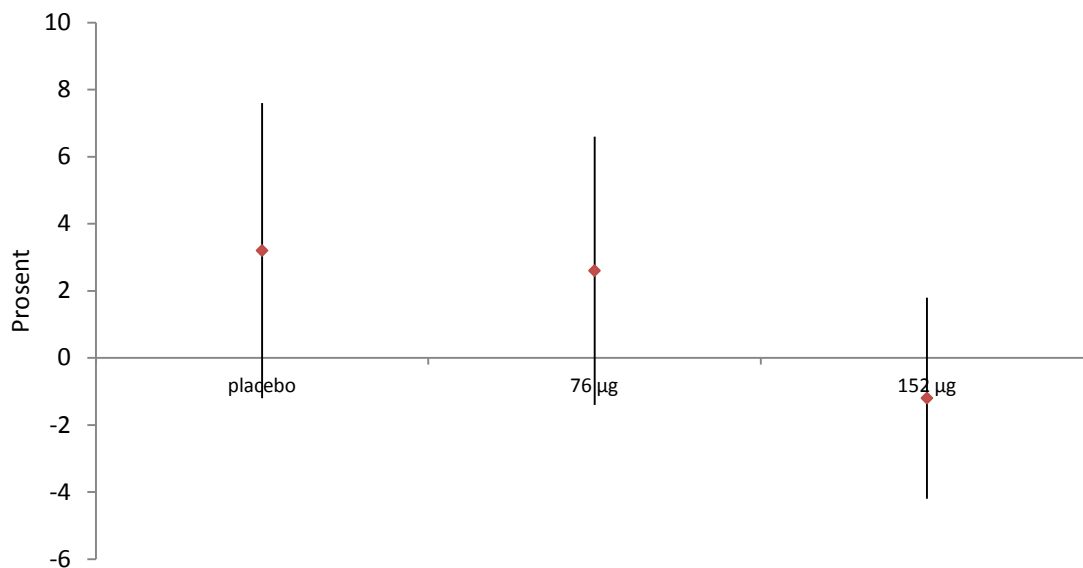
Figur 11 viser prosentvis endring i benpress i de tre gruppene fra intervensjonsstart til -slutt. Det var ingen signifikante endringer mellom gruppene i benpress. Innad i 76 µg-gruppen var det en signifikant økning i styrke ( $p=0.037$ ,  $n=13$ ), men ikke i 152 µg-gruppen. Endring i absoluttverdier for benpress styrke for henholdsvis kvinner og menn i alle gruppene er vist i vedlegg 5 og 6.



**Figur 11** Prosentvis endring i benpressresultater fra intervensjonsstart til -slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Dataene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall. N=42 sammenlagt for alle gruppene

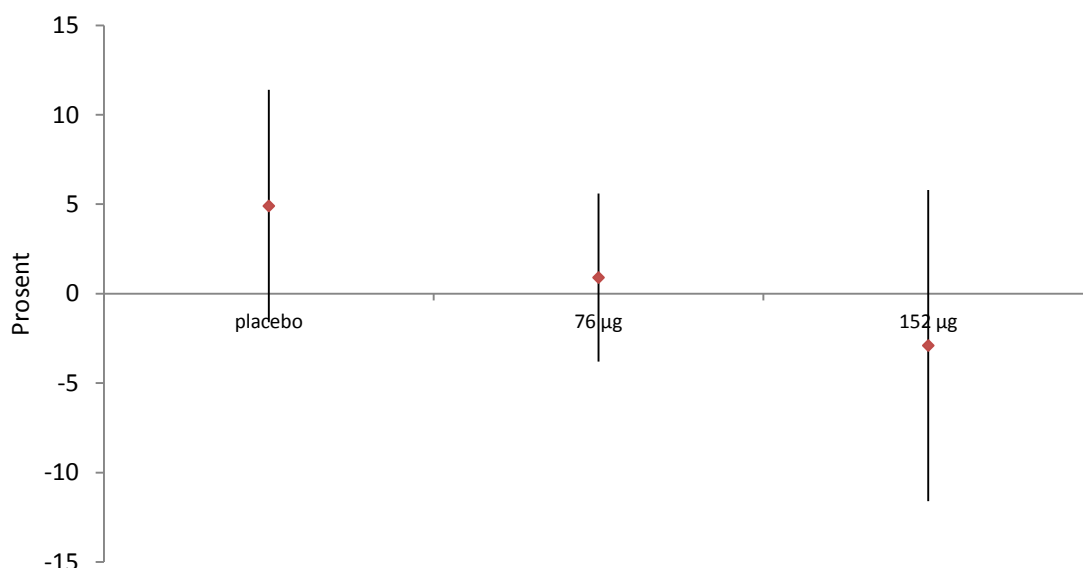
#### 4.5.2 Maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene

Figur 12 viser prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene i de forskjellige gruppene fra intervensjonsstart til -slutt. Det var ingen signifikante forskjeller fra intervensjonsstart til -slutt mellom gruppene i den maksimale styrken i voluntær isometrisk kontraksjon av kneekstensorene. Endring i absoluttverdier for styrke i kneekstensorene for henholdsvis kvinner og menn i alle gruppene er vist i vedlegg 5 og 6.



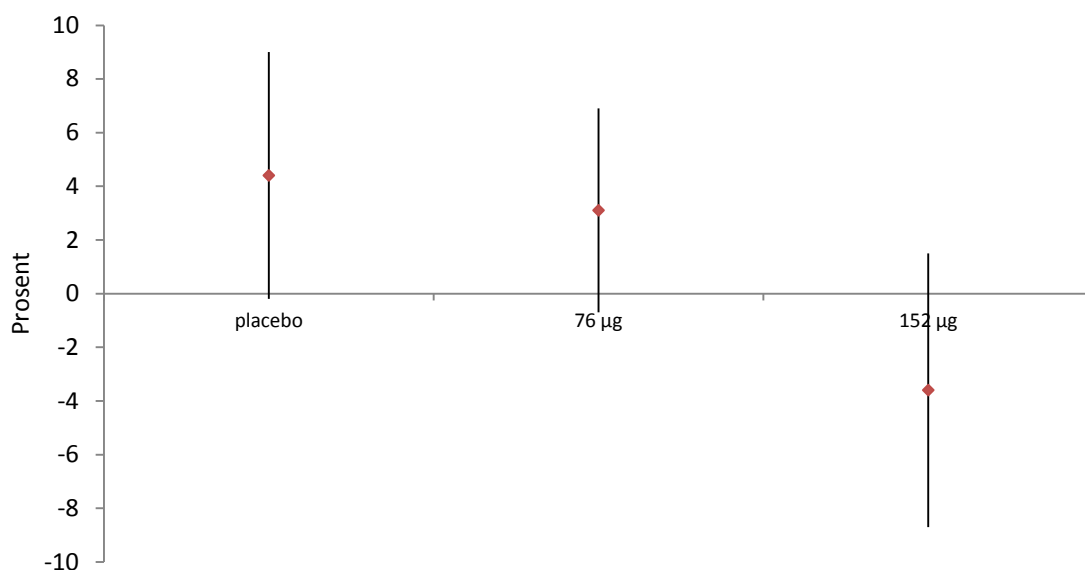
**Figur 12** Prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene fra intervensjonsstart til -slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Dataene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall. N=44 sammenlagt for alle gruppene

Figur 13 viser prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene ved 100 ms i de forskjellige gruppene fra intervensjonsstart til -slutt. Det var ingen signifikant endring i maksimalstyrke etter 100 ms. Endring i absoluttverdier for henholdsvis kvinner og menn i alle gruppene er vist i vedlegg 5 og 6.



**Figur 13** Prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene ved 100 ms fra intervensjonsstart til -slutt i de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Dataene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall. N=44 sammenlagt for alle gruppene

Figur 14 viser prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene ved 300 ms i de forskjellige gruppene fra intervensjonsstart til –slutt. Enveis variansanalysen var signifikant ( $p=0.026$ ), men ved multippel sammenlikning av gruppene ble det ikke funnet noen signifikans. Det var likevel en trend ved multippel sammenlikning da det var en reduksjon i styrke i 152  $\mu\text{g}$ -gruppen, sammenliknet med både placebo ( $p=0.061$ ) og 76  $\mu\text{g}$ -gruppen ( $p=0.054$ ). Det var også en signifikant reduksjon i maksimalkraft ved 300 ms innad 152  $\mu\text{g}$ -gruppen ( $p=0.032$ ) fra uke 1 til uke 8. Endring i absoluttverdier for henholdsvis kvinner og menn for alle gruppene er vist i vedlegg 5 og 6.



**Figur 14** Prosentvis endring i maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene ved 300 ms fra intervensjonsstart til -slutt for de tre gruppene, resultater vist for begge kjønn sammenlagt. Dataene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall. N=44 sammenlagt for alle gruppene

Det ble undersøkt om deltakere som ved intervensjonsstart hadde en 25(OH)D-status under 50 nmol/L og som endte opp over 75 nmol/L hadde en signifikant endring i styrke, sammenliknet med deltakere som hadde en 25(OH)D-status under 50 nmol/L gjennom hele intervensjonen. Det samme ble gjort for deltakere som hadde en status under 50 nmol/L og som endte opp over 100 nmol/L, sammenliknet med de som var under 50 nmol/L gjennom hele intervensjonsperiode. Det ble imidlertid ikke funnet noen signifikante forskjeller i disse analysene.

## 5 Diskusjon

Intervensjonsgruppen som inntok vitamin D-tilskudd på 152 µg hadde en signifikant større økning i 25(OH)D-status sammenliknet med både placebo- og 76 µg-gruppen etter 4 og 8 uker. Intervensjonsgruppen som inntok vitamin D-tilskudd på 76 µg hadde en signifikant større økning i 25(OH)D-status sammenliknet med placebogruppen. Det ble imidlertid ikke observert noen signifikante effekter av økt 25(OH)D-status på testosteronnivåer, muskelmasse eller muskelstyrke i løpet av intervensjonsperioden.

### 5.1 Utvalg

#### 5.1.1 Utvalgets størrelse og frafall

Totalt antall deltakere i studien vår var relativt likt sammenliknet med tilsvarende studier. Close og medarbeidere (74) hadde 30 mannlige idrettsutøvere ved intervensjonsstart og endte opp med 25 ved intervensjonsslutt. Barker og medarbeidere (72) hadde 30 deltakere (mosjonister) både ved intervensjonsstart og –slutt, hvor det var lik fordeling av menn og kvinner.

Andelen forsøkspersoner som fullførte studien var 86%, og det er forholdsvis likt med liknende studier. Close og medarbeidere (73) hadde i sin intervensjonsstudie på profesjonelle fotballspillere en deltakeroppslutning på 71%, og i den andre studien til Close og medarbeidere (74) på utøvere i forskjellige idretter hadde de en deltakeroppslutning på 83%. Goswami og medarbeidere (75) hadde en deltakeroppslutning på 90% i sin intervensjonsstudie, som ble gjort på unge indiske kvinner. Den høye deltakeroppslutningen vi hadde kan skyldes at deltakerne var interessert i kosthold og trening, ettersom de fleste deltakerne ble rekruttert fra Norges Idrettshøgskole eller Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo. En annen faktor som kan ha motivert deltakerne til å fullføre intervensjonen, er metodene som ble benyttet i studien; blodprøver med måling av 25(OH)D-status og DXA-måling av muskelmasse. Deltakerne ble tilbudt en individuell tilbakemelding av både blodprøveresultater og DXA-målinger. Dette kan ha virket som en belønning for deltakerne, noe som har vist seg å øke deltakerraten i kostholdsundersøkelser (114). Det kan også tenkes at deltakerne hadde en positiv innstilling til studien fordi den var utført i regi av Olympiatoppen som er kompetanseorganet for norsk toppidrett.



### **5.1.2 Utvalgets representativitet**

Ett av inklusjonskriteriene i studien var at forsøkspersonene skulle trene regelmessig og være godt trent. Én av grunnene til dette var at Olympiatoppen ønsket å se hvordan godt trente individer responderte på en protokoll for vitamin D-tilskudd, både i forhold til 25(OH)D-status og muskelfunksjon. I tillegg var det ønskelig å ha en så godt trent studiepopulasjon som mulig for å kunne sammenlikne med toppidrettsutøvere som er Olympiatoppens målgruppe.

Utvalget i den første og andre studien til Close og medarbeidere (73, 74) var muligens en bedre trent populasjon, ettersom de besto av henholdsvis utøvere i forskjellige idretter og profesjonelle fotballspillere på college-nivå. Utvalget i studien vår likner mer på deltakerne i studien av voksne i alderen 18 til 45 år gjort av Barker og medarbeidere (72), der deltakerne trente tre ganger i uken á 30 minutter. Dette stemmer også overens med resultatene fra spørreskjemaet om treningsvaner som våre deltakere fylte ut, gjennomsnittet deres lå mellom to og tre treningsdager per uke. Til tross for at deltakerne våre trente jevnlig, hadde de et klart lavere antall treningstimer per uke enn norske toppidrettsutøvere (62). Man kan dermed ikke generalisere funnene i oppgaven min for en toppidrettspopulasjon.

### **5.1.3 Karakteristikk ved utvalget**

Det var ingen forskjeller mellom alder, KMI, vekt, høyde eller treningsmengde mellom gruppene i studien vår ved intervensjonsstart. Studiepopulasjonens alder og KMI ved intervensjonsstart var relativt lik sammenliknet med tilsvarende studier gjort av Gupta og medarbeidere (50), Close og medarbeidere (73), Close og medarbeidere (74), Barker og medarbeidere (72) og Goswami og medarbeidere (75). Deltakernes vekt og høyde var også lik sammenliknet med tre av disse studiene (72-74). Treningsmengden ble ikke oppgitt i noen av de ovennevnte studiene.

## **5.2 Metode**

Fordelingen av deltakere mellom gruppene i studien vår var nesten lik, med 14 deltakere i placebogruppen og 15 deltakere i både 76 µg- og 152 µg-gruppen. Imidlertid var det en forskjell i kjønnsfordeling mellom gruppene. Dette gjaldt både placebogruppen og 76 µg-gruppen, hvor det var en overvekt av kvinner i begge gruppene (henholdsvis 79% og 67%). Denne forskjellen i kjønnsfordeling kan påvirke sammenlikningen mellom kjønnene, og hva

som eventuelt er effekten av vitamin D-tilskuddene på 25(OH)D-status etter endt intervensjon på mennene (115).

### **5.2.1 Vitamin D-tilskuddene**

Vi hadde tre grupper i vår studie; en placebogruppe og to intervensjonsgrupper som fikk vitamin D-tilskudd på henholdsvis 76 µg- og 152 µg per dag. Doseringen på tilskuddene ble valgt med bakgrunn i liknende studier på vitamin D-status hos idrettsutøvere. Flere studier har brukt en intervensjonsdose på 100 til 125 µg vitamin D<sub>3</sub> per dag gjennom intervensjonsperioden (72, 73) eller større engangsdoser fra 500 til 1500 µg gitt med ukentlig mellomrom (50, 74, 75). Dosene i vår studie er veldig lik dosene som ble benyttet i studien til Close og medarbeidere (74). De hadde én placebogruppe og to intervensjonsgrupper som mottok henholdsvis 500 µg og 1000 µg vitamin D i uken, det tilsvarer et daglig inntak på 72 og 143 µg. Ifølge Close og medarbeidere ble disse doseringene bestemt fra tidligere pilotstudier som viser at tilsvarende doser kan øke 25(OH)D-status i løpet av 8 uker (74). Dette var også bakgrunnen for at vi valgte å bruke 76 µg og 152 µg som doser i studien vår. Vi forventet at intervensjonen måtte gi en signifikant økning i deltakernes 25(OH)D-nivå for at vi skulle finne en effekt på deres muskelfunksjon. Vi valgte å bruke en lavere og en høyere dose for å studere forskjeller i effekt av de to dosene på 25(OH)D-nivå. Tilskuddet vi brukte i studien, var vitamin D<sub>3</sub> fordi det er vist at vitamin D<sub>3</sub> er mer effektivt til å øke 25(OH)D-status enn vitamin D<sub>2</sub> og har bedre evne til å opprettholde 25(OH)D-status (76, 77).

### **5.2.2 Styrketester og trening**

Styrketestene ble gjennomført med samme testleder både ved intervensjonsstart og –slutt og på samme lokasjon og i samme tidsrom for å minimere risiko for variasjon i testene. Samtlige styrkeøvelser er gode valg ved testing av muskelstyrke for proksimal muskulatur. Imidlertid var det ikke et standardisert treningsprogram for deltakerne gjennom intervensjonsperioden, noe som kan ha fungert som en konfunderende faktor for effekten av vitamin D på muskelstyrke.

## 5.3 Resultater

Resultatene i studien blir sammenliknet med tilsvarende randomiserte kontrollerte studier gjort på en liknende populasjon. Disse studiene er beskrevet i tabell 9.

### 5.3.1 Serum 25(OH)D-status hos forsøkspersonene ved intervensjonsstart

Gjennomsnittlig 25(OH)D-status ved intervensjonsstart for deltakerne i studien vår varierte fra 52 til 55 nmol/L, noe som er en fordel når man sammenlikner effekten av vitamin D-tilskuddene mellom gruppene. Når vi sammenlikner vår studie med andre randomiserte kontrollerte studier gjort på en tilsvarende målgruppe, er det kun to studier gjort av Close og medarbeidere (73, 74) som fant forholdsvis like verdier som deltakerne våre (tabell 9) (med unntak av intervensjonsgruppen i den ene studien som lå rundt 30 nmol/L, lest av figur (73)). Disse likhetene kan skyldes at deltakerne i studiene deres og i studien vår hadde intervensjonsperiode i vinterhalvåret, og at deltakerne bodde på omtrent samme breddegrad (UK 53 °N og Oslo 60 °N).

Inklusjonskriteriet for 25(OH)D-status i studien ble valgt til 75 nmol/L eller lavere. Det var i utgangspunktet ønskelig å velge deltakere med verdi under 50-60 nmol/L fordi vi mulignes ville finne en større effekt på muskelfunksjon jo lavere status deltakerne hadde ved intervensjonsstart. Ved intervensjonsstart hadde vi tilsammen 17 deltakere (33%) med en suboptimal 25(OH)D-status (<50 nmol/L). Dette var et lavere antall med suboptimal 25(OH)D-status enn prosjektlederne forventet fra tidligere screening av idrettsutøvere. Antallet var også lavere enn i tre andre randomiserte studier (72-74), der deltakerne hadde en andel med suboptimal status (<50 nmol/L) på henholdsvis 70%, 57% og 63%. En av grunnene til dette kan ha vært at utvalget vårt var forholdsvis helsebevisste og hadde god kunnskap om kosthold i og med at flesteparten av deltakerne ble rekruttert fra Norges Idrettshøgskole og Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo. Disse deltakerne har muligens et større fokus på inntak av vitamin D i kostholdet og en mulig større bruk av lavdoserte D-vitamin tilskudd som tran og multivitaminer.

### 5.3.2 Effekten av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status

Begge intervensjonsgruppene på 76 µg og 152 µg økte sin 25(OH)D-status i løpet av intervensjonsperioden, mens placebogruppen hadde en reduksjon i 25(OH)D-status. Dette var som forventet, med de relativt høye dosene vitamin D<sub>3</sub> som ble brukt i studien. Liknende resultater er funnet i andre randomiserte kontrollerte studier gjort på mosjonister eller idrettsutøvere med tilsvarende daglig dosering av vitamin D-tilskudd (72-74). Økningen i 76 µg- og 152 µg-gruppen var på henholdsvis 36 og 73 nmol/L (vedlegg 1). Det er kun publisert én studie (73) med lik lengde på intervensjonsperioden som i vår studie, og med en like stor økning i 25(OH)D-status med tilsvarende dose (dose på 125 µg; økning på 72–73 nmol/L, tabell 9), som i vår 152 µg-gruppe. Imidlertid skal det nevnes at de hadde et relativt lite utvalg i nevnte studie, med 5 deltakere som fullførte intervensjonen i både placebo- og intervensjonsgruppen.

Når man sammenlikner 25(OH)D-status til deltakerne i vår studie etter 8 uker med 25(OH)D-statusen til deltakerne i Close et al (74) sin studie etter 6 uker, er det tilsvarende økning i 500 µg-gruppen deres som i vår 76 µg-gruppe. Doseringene på vitamin D-tilskuddene i disse to studiene er like når man regner om ukentlig inntak i studien til Close et al til gjennomsnittlig daglig inntak i vår studie (72 µg sammenliknet med 76 µg). Dette kan tyde på at det ikke spiller noen rolle om vitamin D-tilskuddene tas daglig eller ukentlig, dette er også vist i en tidligere studie (79).

Imidlertid var det en forskjell mellom vår 152 µg-gruppe sammenliknet med gruppen som fikk en ukentlig dosering på 1000 µg (tilsvarer et gjennomsnittlig daglig inntak på 143 µg) i studien til Close et al (74). Våre deltakere hadde en høyere 25(OH)D-status etter både 4 og 8 uker sammenliknet med deltakerne i deres studie. Det kan tenkes at 1000 µg-gruppen deres ville fortsette å øke til tilsvarende nivåer hvis de hadde målt 25(OH)D-status i 2 uker til. På den annen side er det mulig at de hadde begynt å falle i 25(OH)D-status etter 6 uker, i og med at deltakerne deres målt etter 12 uker hadde en lavere status enn etter 6 uker. Det kan tenkes at det lønner seg å ha hyppigere kontroll på 25(OH)D-status enn hver 4-6 uke gjennom en intervensjon med relativt høye doser vitamin D.

Fra intervensjonsstart til uke 4 økte 76 µg- og 152 µg-gruppen henholdsvis 36 og 77 nmol/. I løpet av et tidsrom på 28 dager, hadde Barker et al (72) en tilsvarende økning i 25(OH)D-status (44 nmol/L) i intervensjonsgruppen som fikk 100 µg vitamin D per dag. Fra uke 4 til 8

fant vi en reduksjon på 4 nmol/L i 152 µg-gruppen, mens Close et al (74) hadde en reduksjon på 8 nmol/L fra uke 6 til uke 12 (omtrent 98 mot 90 nmol/L, lest av figur). Vi fant en trend i at 25(OH)D-statusen til kvinnene i studien vår flatet ut eller falt fra uke 4 til uke 8 (figur 8). Dose-respons kurven for vitamin D er tilsvarende som for andre næringsstoffer, den er sigdformet og vil ved overmetting bli asymptotisk (55). En slik metning av 25(OH)D kan være med på å forklare hvorfor 25(OH)D-statusen til 152 µg-gruppen og de fleste kvinnene i studien vår flatet ut. I denne sammenheng er det viktig å bemerke at tre av kvinnene og en av mennene i 152 µg-gruppen seponerte vitamin D-tilskuddet etter 6 uker fordi de hadde kommet opp i et 25(OH)D-nivå over 150 nmol/L etter 4 uker intervensjon.

Både soleksponering og kosthold har en innvirkning på 25(OH)D-status, men det ble ikke kontrollert for dette i denne oppgaven. Vitamin D-inntaket i kosten ville ha en marginal innvirkning på 25(OH)D-statusen til deltakerne i og med at dosene på vitamin D-tilskuddet var såpass høye. Soleksponering ville heller ikke hatt noen særlig betydning fordi vitamin D syntetisering er ikke-eksisterende i Oslo (som ligger på 60° N) i de vintermånedene som intervensjonen foregikk. Serum-25(OH)D-statusen til deltakerne ville derfor være på vei mot sitt laveste nivå gjennom intervensjonsperioden (27, 28).

### **5.3.3 Effekten av vitamin D-tilskudd på testosteronnivå**

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i endring i testosteronnivåer mellom gruppene. Det ble heller ikke funnet noen signifikante forskjeller i endring i testosteronnivåer mellom mennene i de to intervensjonsgruppene, eller når de ble slått sammen til én gruppe. Dette er i samsvar med en randomisert kontrollert studie gjort på 282 menn i Tromsø (98), men i kontrast til en annen studie gjort på 54 menn (101). En grunn til denne uoverensstemmelsen kan være at det er få randomiserte kontrollerte studier som har sett på sammenhengen mellom vitamin D-tilskudd og testosteronnivåer. Det kan tenkes at en årsak til en potensiell økning i testosteronnivå hos deltakere med lave 25(OH)D-nivåer er en direkte påvirkning av vitamin D på testikulær steroidproduksjon. Dette fordi VDR og vitamin D-metaboliserende enzymer er uttrykt i de testosteronproduserende Leydig cellene (116). Det kan heller ikke utelukkes at lavere doser vitamin D kan påvirke testosteronnivåene annerledes enn de relativt høye dosene vi benyttet oss av. Det kan også være at intervensjonsperioden må være lenger enn vår periode på 8 uker. Den statistiske styrken til studien var heller ikke

beregnet for å estimere en effekt av vitamin D-tilskudd på endring i testosteronnivå, noe som sannsynligvis har ført til at vi har hatt en for lav styrke.

Vi hadde en hypotese om at en økning i testosteronnivå ville forbedre deltakernes muskelfunksjon. Vi fant imidlertid ikke noen signifikant endring i testosteronnivåene fra intervensjonsstart til –slutt, og ingen sammenheng mellom testosteronnivåer og endring i styrke mellom gruppene. Ved intervensjonsstart fant vi imidlertid en sammenheng mellom testosteronnivåer og styrke i benkpress for samtlige menn. Det kunne tenkes at vitamin D-tilskudd ville øke testosteronnivåene til deltakerne som hadde en suboptimal 25(OH)D-status ( $<50$  nmol/L), i og med at dette har blitt sett i en tidligere studie på menn (101). Det eneste vi fant var en signifikant reduksjon i testosteron hos kvinnene i placebogruppen og sammenlagt for kvinner i både 76 µg- og 152 µg-gruppen.

#### **5.3.4 Effekten av vitamin D-tilskudd på muskelmasse**

Vi fant ingen signifikante endringer i muskelmasse mellom gruppene fra intervensjonsstart til -slutt. Det kunne tenkes at vitamin D-tilskudd hos deltakere med suboptimal 25(OH)D-status ville medført en økning i muskelmasse, blant annet som følge av en økning i testosteronnivåer som i sin tur potensielt kunne øke muskelstyrken. Det var heller en tendens til at gruppene hadde en reduksjon i muskelmasse. Denne reduksjonen kan skyldes endring i deltakernes trening gjennom intervensjonsperioden, noe vi ikke hadde kontrollert for gjennom å standardisere treningsprogrammet til deltakerne i de 8 ukene intervensjonen foregikk.

#### **5.3.5 Effekten av vitamin D-tilskudd på muskelstyrke**

Vi fant ingen signifikante forskjeller i endring i styrke mellom gruppene i verken 1 RM benkpress, 1 RM benpress eller maksimal voluntær isometrisk styrke i kneekstensorene, som alle involverer proksimal muskulatur. Dette er i samsvar med resultatene til Close og medarbeidere (74), Barker og medarbeidere (72) og Goswami og medarbeidere (75). Det er indikasjoner på at det ikke er valg av øvelser som avgjør om vitamin D-tilskudd og 25(OH)D-status har en positiv sammenheng med forbedret muskelfunksjon. To andre studier med tilsvarende øvelsesutvalg har derimot funnet at D-vitamin tilskudd medførte en økning i styrke i proksimal muskulatur (for tilsvarende aldersgruppe) (73) og for distal muskulatur (50). Vi standardiserte ikke treningen til deltakerne gjennom studien, og det kan ha påvirket resultatene vi fikk. Imidlertid hadde heller ikke deltakerne i de nevnte to studiene et

standardisert treningsprogram gjennom intervensjonsperioden, som i vår studie fikk deltakerne beskjed om at de skulle trene som vanlig.

En grunn til at vi ikke fant en signifikant økning i styrke kan være at deltakernes 25(OH)D-status ved intervensjonsstart var for høy til å forvente en effekt av vitamin D-tilskuddene på muskelstyrke. Hvis deltakerne hadde en tilstrekkelig status for optimal muskelfunksjon ved intervensjonsstart, ville en ytterligere økning i 25(OH)D-status gjennom tilskudd av vitamin D sannsynligvis ikke føre til en forbedret muskelfunksjon. Deltakerne i studien til Gupta og medarbeidere (50) hadde en veldig lav 25(OH)D-status ( $<25$  nmol/L) ved intervensjonsstart, mens deltakerne i vår studie og to av de tidligere nevnte studiene (72, 74), hadde en optimal 25(OH)D-status ( $>50$  nmol/L) ved start. Deltakerne i studien til Gupta og medarbeidere (50) fikk en signifikant økning i muskelstyrke ved endt intervensjon, i motsetning til vår studie og de to ovennevnte studiene (72, 74). Den påviste styrkeøkningen i studien til Gupta og medarbeidere (50) kan muligens forklares med at deltakerne økte fra en veldig lav status til optimal status, mens deltakerne i vår studie og de to ovennevnte studiene (72, 74) hadde optimal status før intervensjonen startet. Det er mulig at man oppnår optimal muskelfunksjon når 25(OH)D-status ligger i området 50 nmol/L, og at man ikke kan forvente at muskelfunksjonen påvirkes når man allerede er på dette nivået.

På den annen side kan årsaken til at vi ikke fant en signifikant økning i muskelstyrke være at deltakerne hadde for lav 25(OH)D-status etter endt intervensjon. Det primitive inntaket av vitamin D hos mennesker har blitt estimert til minst 100 µg daglig og opptil to til tre ganger høyere enn dette, med en korresponderende 25(OH)D-status fra 120 til 225 nmol/L (117). Larson-Meyer (54) og Heaney (55) diskuterer om optimal muskelfunksjon oppnås først ved 25(OH)D-verdier over 100 nmol/L. Vi fant ingen effekt på muskelstyrke hos deltakere som hadde en suboptimal 25(OH)D-status ( $<50$  nmol/L) ved intervensjonsstart, og som endte over henholdsvis 75 og 100 nmol/L ved intervensjonsslutt. Det er foreløpig uklart hvordan forskjellige vev, inkludert muskelvev, responderer på en 25(OH)D-status over 120 nmol/L, til tross for de ovennevnte spekulasjonene til Larson-Meyer (54) og Heaney (55). I studien vår hadde 152 µg-gruppen gjennomgående mindre fremgang enn både placebo- og 76 µg-gruppen, selv om det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene. Dette kan antyde at det ikke er noen fordel å ha en 25(OH)D-status over 100 nmol/L.

En grunn til at det ikke er overensstemmelse i litteraturen på dette feltet, kan være at det er få randomiserte kontrollerte studier som studerer effekten av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-

status og muskelfunksjon hos unge og/eller godt trente individer. Det kan også skyldes at populasjonene i disse studiene er for små, slik at den statistiske styrken er lav.

### **5.3.6 Styrker og svakheter ved studien**

En styrke ved studien vår er at det er en dobbelt blindet randomisert kontrollert studie med to intervensjonsgrupper som fikk ulike doser vitamin D-tilskudd. Frafallet i en slik studie bør imidlertid være lavt for at den eksterne validiteten skal være god og det blir mulig å tolke resultatene i studien (118). Det var lite frafall fra intervensjonsstart til –slutt i vår studie (14%), det styrker resultatene fra studien.

Det var relativt store individuelle variasjoner i 25(OH)D-status hos deltakerne ved intervensjonsstart, selv om de var tilnærmet likt på gruppenivå. Det er ønskelig at samtlige deltakere i alle gruppene har så liten variasjon i 25(OH)D-status som mulig, slik at sammenlikningsgrunnlaget etter intervensjonen blir lik. I studien vår var ikke treningen i intervensjonsperioden standardisert for deltakerne. Det kan ha påvirket resultatene og redusert en mulig effekt av intervensjonen på muskelfunksjon.

Denne pilotstudien er den første i Norge som har sett på effekten av relativt høye doser vitamin D-tilskudd på muskelfunksjon hos godt trente personer. Det er få dobbelt blindet randomiserte kontrollerte studier på godt trente idrettsutøvere som studerer effekten av vitamin D-tilskudd. Det er et ønske fra Olympiatoppen å forske videre på en mulig effekt av å øke 25(OH)D-status fra et suboptimalt til optimalt nivå i forhold til fysisk prestasjon hos toppidrettstutøvere.

For senere studier på effekt av vitamin D på muskelfunksjon kan det være nødvendig å benytte seg av mer sensitive analyser av muskelfunksjon, for eksempel enkelt muskelfiber-målinger (74). Det er viktig at studiene benytter seg av standardiserte, reproducerbare metoder for måling av muskelstyrke (87). Det vil videre være hensiktsmessig å inkludere standardiserte treningsprogrammer i fremtidige studier for å utelukke forskjeller i trening som en potensiell konfunderende faktor.



## 6 Konklusjon

I denne intervensjonsstudien på 8 uker resulterte tilskudd av vitamin D i daglig dose på 76 µg og 152 µg i en økning i 25(OH)D-status i begge intervensjonsgruppene, mens placebogruppen fikk reduserte nivåer. Økningen i 25(OH)D-status i 152 µg-gruppen var omtrent det dobbelte av 76 µg-gruppen. Disse endringene er i samsvar med tilsvarende studier. Testosteronnivåene til deltakerne ble ikke endret i løpet av intervensjonen, og det ble ikke funnet noen sammenheng mellom testosteronnivåer og endring i muskelstyrke fra intervensjonsstart til –slutt. Det ble heller ikke funnet noen forskjell i endring i muskelstyrke mellom gruppene etter intervensjonen, som indikerer at vitamin D-tilskuddene ikke hadde noen effekt på deltakernes muskelfunksjon. Det er motstridende resultater i studier gjort på tilsvarende populasjoner med tilsvarende doseringer av vitamin D over intervensjonsperioder på 2 til 6 måneder. Fremtidige studier bør gjennomføres med et større antall deltakere over en lenger intervensjonsperiode. Studiene bør inkludere standardiserte målemetoder for muskelstyrke og standardiserte treningsprogrammer for samtlige deltakere for å unngå potensielle konfunderende faktorer.

# Litteraturliste

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.
2. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Federation proceedings* 1987;46(5):1876-82.
3. Larson-Meyer DE, Willis KS. Vitamin D and athletes. *Curr Sports Med Rep* 2010;9(4):220-6. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181e7dd45
4. Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(2):335-43. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181eb9d4d.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81. doi: 357/3/266.
6. ernæring Nrf. Tiltak for å sikre en godt D-vitamin status i befolkningen. Nasjonalt råd for ernæring, 2006.
7. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):297-300. doi: S0960-0760(10)00075-0
8. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):671-80. doi: S1521-690X(11)00071-6
9. Willis KS, Peterson NJ, Larson-Meyer DE. Should we be concerned about the vitamin D status of athletes? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2008;18(2):204-24.
10. Meyer H, Brunvand L, Brustad M, Holvik K, Johansson L, Paulsen JE. Tiltak for å sikre en god vitamin D-status i befolkningen. 2006. Internet: <http://www.helsedirektoratet.no/folkehelse/ernering/strategier-og-satsninger/Documents/vitamin-d-rapport-ernaringsradet-2006.pdf> accessed Date Accessed)].
11. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V28-33. doi: 10.1359/jbmr.07s211.
12. Whyte MP, Haddad JG, Jr., Walters DD, Stamp TC. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular, and intravenous vitamin D administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(6):906-11.
13. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):471-8. doi: 10.1210/jc.2009-1773.

14. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
15. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582S-6S.
16. Geissler P, Powers H. *Human Nutrition*. 11 ed: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
17. NNR. NNR. *Nordic Nutrition Recommendations*. 4 ed: Copenhagen: Norden, 2004.
18. Matvaretabellen. Mattilsynet, Helsedirektoratet og Universitetet i Oslo. 2012.
19. Synnøve. Internet: <http://www.synnove.no/produkter/gulost/gulost-med-d-vitamin/33/45> (accessed 05.09.2012 2012).
20. Felleskatalogen. Internet: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/afi-d2-forte-takeda-nycomed-545792> (accessed 31.05.2013 2013).
21. Möller's. Internet: [http://www.mollers.no/p-21-12-product.aspx#/product\\_27](http://www.mollers.no/p-21-12-product.aspx#/product_27) (accessed 31.05.2013 2013).
22. Nycomed. Internet: <http://www.nycomed.no/nycoplus-d-vitamin-10-g> (accessed 31.05.2013 2013).
23. Nordic S. Internet: <http://soma.no/produkter/d3-vitamin/> (accessed 31.05.2013 2013).
24. Pedersen JI. Vitamin D requirement and setting recommendation levels - current Nordic view. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2):S165-9. doi: NURE101
25. Nes M, Müller H, Pedersen JI. *Ernæringslære*. 5 ed: Oslo: Gyldendal akademisk, 2001.
26. Bogh MK. Vitamin D production after UVB: aspects of UV-related and personal factors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:24-31. doi: 10.3109/00365513.2012.681929.
27. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S. doi: 80/6/1678S [pii].
28. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol* 2006;82(6):1697-703. doi: 2005-09-01-RA-670
29. Westerhof W. The discovery of the human melanocyte. *Pigment Cell Res* 2006;19(3):183-93. doi: PCR313
30. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1(8263):74-6. doi: S0140-6736(82)90214-8 [pii].

31. Cosman F, Nieves J, Dempster D, Lindsay R. Vitamin D economy in blacks. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V34-8. doi: 10.1359/jbmr.07s220.
32. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1165-8.
33. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009;161(4):732-6. doi: BJD9332
34. Helsedirektoratet. 05.06.2012. Internet:  
<http://helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Sider/nye-nordiske-erneringsanbefalinger-.aspx>  
(accessed 28.05.2013 2013).
35. EFSA. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. 2012. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2813.pdf> accessed Date Accessed)].
36. Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2010;182(12):E610-8. doi: 10.1503/cmaj.080663.
37. IOM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011. Internet:  
<http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20Calcium%202010%20Report%20Brief.pdf> accessed Date Accessed)].
38. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 2008;13(1):6-20.
39. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36(5 Suppl):1014-31.
40. Holmes RP, Kummerow FA. The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease. *J Am Coll Nutr* 1983;2(2):173-99.
41. Chesney RW. Vitamin D: can an upper limit be defined? *J Nutr* 1989;119(12 Suppl):1825-8.
42. IOM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB, eds., 2011.

43. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992;305(6848):273-7.
44. Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10(8):1177-84. doi: 10.1002/jbmr.5650100806.
45. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4):1052-8.
46. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974;1(7851):229-33. doi: S0140-6736(74)92545-8 [pii].
47. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72. doi: 10.1172/JCI29449.
48. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66(6):419-24. doi: CT163-99
49. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(1):54-8. doi: S0003-9993(99)90307-6
50. Gupta R, Sharma U, Gupta N, et al. Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D-deficient Asian Indians: a randomized, controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(4):445-51. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03816
51. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20(2):315-22. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7.
52. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(3):187-92. doi: 87203

53. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-6. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7.
54. Larson-Meyer E. Vitamin d supplementation in athletes. *Nestle Nutrition Institute workshop series* 2013;75:109-21. doi: 10.1159/000345827.
55. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2011;14(5):440-4. doi: 10.1097/MCO.0b013e328348ed85.
56. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
57. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460(2):213-7. doi: 10.1016/j.abb.2006.12.017.
58. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2):317-22.
59. Helsedirektoratet. Norkost 3 En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11. 2012. Internet: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/norkost-3-en-landsomfattende-kostholdsundersokelse-blant-menn-og-kvinner-i-norge-i-alderen-18-70-ar/Publikasjoner/norkost-3-is-2000.pdf> accessed Date Accessed)].
60. Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. *Bone* 2004;35(2):412-7. doi: 10.1016/j.bone.2004.04.003
61. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2004;7(2):327-35. doi: 10.1079/PHN2003536
62. Helle C. En kostholdsundersøkelse av norske toppidrettsutøvere i utholdenhetsidretter. Avdeling for ernæringsvitenskap Oslo: Universitetet i Oslo, 2007.
63. Hamilton B, Grantham J, Racinais S, Chalabi H. Vitamin D deficiency is endemic in Middle Eastern sportsmen. *Public Health Nutr* 2010;13(10):1528-34. doi: S136898000999320X

64. Constantini NW, Arieli R, Chodick G, Dubnov-Raz G. High prevalence of vitamin D insufficiency in athletes and dancers. *Clin J Sport Med* 2010;20(5):368-71. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181f207f2
65. Pollock N, Dijkstra P, Chakraverty R, Hamilton B. Low 25(OH) vitamin D concentrations in international UK track and field athletes. *S Afr J SM* 2012;24(2):55-9.
66. Bannert N, Starke I, Mohnike K, Frohner G. [Parameters of mineral metabolism in children and adolescents in athletic training]. *Kinderarztl Prax* 1991;59(5):153-6.
67. Jonvik K. Vitamin D status among female handball and football elite athletes in Norway at latitude 60°N. Department of Nutrition School of Medicine Oslo: University of Oslo, 2011.
68. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(9):746-51.
69. Lovell G. Vitamin D status of females in an elite gymnastics program. *Clin J Sport Med* 2008;18(2):159-61. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181650eee
70. Maimoun L, Manetta J, Couret I, et al. The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. *Int J Sports Med* 2006;27(2):105-11. doi: 10.1055/s-2005-837621.
71. Willis KS. Vitamin D status and biomarkers of inflammation in runners. 2012. Internet:  
<https://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CEAQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.dovepress.com%2Fgetfile.php%3FfileID%3D12614&ei=15G1UfWSK6jw4QSkS4DICA&usg=AFQjCNGJhPWDMAXIaTFFwKav28s4ueZrfQ&sig2=uBY4OICebnZiUkBNIAIWfg&bvm=bv.47534661,d.bGE> accessed  
 Date Accessed)].
72. Barker T, Martins TB, Hill HR, et al. Different doses of supplemental vitamin D maintain interleukin-5 without altering skeletal muscle strength: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in vitamin D sufficient adults. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9(1):16. doi: 10.1186/1743-7075-9-16.
73. Close GL, Russell J, Cobley JN, et al. Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the

- UK: implications for skeletal muscle function. *J Sports Sci* 2012. doi: 10.1080/02640414.2012.733822.
74. Close GL, Leckey J, Patterson M, et al. The effects of vitamin D3 supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose-response study. *Br J Sports Med* 2013. doi: 10.1136/bjsports-2012-091735.
  75. Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4709-16. doi: 10.1210/jc.2012-2340.
  76. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, Houghton LA. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013;109(6):1082-8. doi: 10.1017/S0007114512002851.
  77. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-91. doi: 10.1210/jc.2004-0360.
  78. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):677-81. doi: 10.1210/jc.2007-2308.
  79. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430-5. doi: 10.1210/jc.2008-0241.
  80. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008;19(5):663-71. doi: 10.1007/s00198-007-0465-2.
  81. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG, Toverud KC. *Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi*. 2 ed, 2007.
  82. Wang YX, Zhang CL, Yu RT, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004;2(10):e294. doi: 10.1371/journal.pbio.0020294.



83. Burke RE. Revisiting the notion of 'motor unit types'. *Prog Brain Res* 1999;123:167-75.
84. Pette D, Staron RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 1997;170:143-223.
85. Ricoy JR, Encinas AR, Cabello A, Madero S, Arenas J. Histochemical study of the vastus lateralis muscle fibre types of athletes. *J Physiol Biochem* 1998;54(1):41-7.
86. Kraemer WJ, Fleck SJ, Evans WJ. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. *Exerc Sport Sci Rev* 1996;24:363-97.
87. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews* 2013;34(1):33-83. doi: 10.1210/er.2012-1012.
88. Rossi AE, Dirksen RT. Sarcoplasmic reticulum: the dynamic calcium governor of muscle. *Muscle Nerve* 2006;33(6):715-31. doi: 10.1002/mus.20512.
89. Meszaros LG, Minarovic I, Zahradnikova A. Inhibition of the skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel by nitric oxide. *FEBS Lett* 1996;380(1-2):49-52.
90. Lamb GD, Stephenson DG. Effect of  $Mg^{2+}$  on the control of  $Ca^{2+}$  release in skeletal muscle fibres of the toad. *J Physiol* 1991;434:507-28.
91. Laver DR, Baynes TM, Dulhunty AF. Magnesium inhibition of ryanodine-receptor calcium channels: evidence for two independent mechanisms. *J Membr Biol* 1997;156(3):213-29.
92. Meissner G, el-Hashem A. Ryanodine as a functional probe of the skeletal muscle sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release channel. *Molecular and cellular biochemistry* 1992;114(1-2):119-23.
93. Smith JS, Coronado R, Meissner G. Single channel measurements of the calcium release channel from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Activation by  $Ca^{2+}$  and ATP and modulation by  $Mg^{2+}$ . *The Journal of general physiology* 1986;88(5):573-88.
94. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schrager M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(2):E284-94. doi: 10.1152/ajpendo.00334.2001.

95. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5240-7.
96. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of ageing and development* 1999;107(2):123-36.
97. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):243-8. doi: CEN3777
98. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjaergaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with Vitamin D Does not Increase Serum Testosterone Levels in Healthy Males. *Horm Metab Res* 2013. doi: 10.1055/s-0033-1345139.
99. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(1):77-85. doi: EJE-11-0743
100. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):106-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04332.x.
101. Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43(3):223-5. doi: 10.1055/s-0030-1269854.
102. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;125(3-5):159-68. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.03.003.
103. Birge SJ, Haddad JG. 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975;56(5):1100-7. doi: 10.1172/JCI108184.
104. de Boland AR, Albornoz LE, Boland R. The effect of cholecalciferol in vivo on proteins and lipids of skeletal muscle from rachitic chicks. *Calcif Tissue Int* 1983;35(6):798-805.
105. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 2012;523(1):123-33. doi: S0003-9861(12)00132-4
106. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(2):182-90. doi: SMS1016

107. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33(1):19-24.
108. Wang Y, Becklund BR, DeLuca HF. Identification of a highly specific and versatile vitamin D receptor antibody. *Arch Biochem Biophys* 2010;494(2):166-77. doi: 10.1016/j.abb.2009.11.029.
109. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin d receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011;152(2):354-63. doi: 10.1210/en.2010-1109.
110. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144(12):5138-44. doi: 10.1210/en.2003-0502.
111. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1212-21.
112. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346(8969):207-10. doi: S0140-6736(95)91266-5 [pii].
113. Adams J. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. Edition ed., 2008:105-24.
114. Johansson L, Solvoll K, Opdahl S, Bjorneboe GE, Drevon CA. Response rates with different distribution methods and reward, and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(6):346-53.
115. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed: Blackwell Publishing, 2003.
116. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jorgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human reproduction* 2010;25(5):1303-11. doi: 10.1093/humrep/deq024.
117. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011;26(3):455-7. doi: 10.1002/jbmr.328.
118. Lindbæk M, Skovlund E. Kontrollerte kliniske forsøk – jakten på sann effekt av behandling: *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 2002.

# 7 Vedlegg

|           |  |
|-----------|--|
| Vedlegg 1 | Rekrutteringsplakat til studien                          |
| Vedlegg 2 | Samtykkeerklæring  |
| Vedlegg 3 | Spørreskjema for treningsvaner                           |
| Vedlegg 4 | Endringer i 25(OH)D-status, absoluttverdier              |
| Vedlegg 5 | Endringer i styrkeparametre for kvinner, absoluttverdier |
| Vedlegg 6 | Endringer i styrkeparametre for menn, absoluttverdier    |

# Vedlegg 1

## Forsøkspersoner søkes!

### Effekt av D-vitamin supplementering i behandling av suboptimal D-vitaminstatus hos godt trente

Suboptimal D-vitaminstatus er utbredt i den norske befolkningen, også blant idrettsutøvere. Vi vil undersøke hvilken dose D-vitamin som er nødvendig for å øke D-vitaminstatus fra suboptimal til optimal. Vi spør oss også om det er sammenheng mellom D-vitaminstatus og muskelfunksjon, og om en supplementeringsperiode kan ha noen effekt på disse parametrene.

Som forsøksperson innebærer det å ta D-vitamintilskudd i 8 uker, med noen muskelfunksjonstester før og etter. D-Vitaminstatusen måles med en enkel blodprøve. Under studien opprettholder du vanlig trening og kosthold. Studien vil foregå fra uke 1 til uke 10, 2013, med en «screening» blodprøve i uke 50. Prosjektet er et samarbeid mellom Olympiatoppen, Norges idrettshøgskole og Universitetet i Oslo.



**Inklusjonskriterier:** Du må være godt trent, frisk og skadefri.

**Eksklusjonskriterier:** Bruk av D-vitamintilskudd (utover tran og vanlige multivitamintilskudd) de siste 6 månedene, eller hatt solferie i sydlige strøk eller brukt solarium de siste 3 månedene.

Som forsøksperson vil du blant annet få vite din D-vitaminstatus og få en unik sjanse til å måle kroppssammensetning (beinvev, fettprosent og muskelmasse) med DXA-maskin.

### Ta kontakt innen fredag 7. desember:

Kontaktperson på NIH: Håvard Wiig - [havard.wiig@nih.no](mailto:havard.wiig@nih.no)  
Kontaktperson på UiO: André Baumann - [acbauman@student.matnat.uio.no](mailto:acbauman@student.matnat.uio.no)

#### Ansvarlige for prosjektet er:

|                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| Ernæringsfysiolog | Christine Helle            |
| Professor         | Truls Raastad              |
| Professor         | Lene Frost Andersen        |
| Lege              | Ola Rønsbo                 |
| Masterstudent     | André Colin Klæboe Baumann |

Olympiatoppens ernæringsavdeling  
Norges idrettshøgskole, Seksjon for fysisk prestasjonsevne  
Universitetet i Oslo, Avdeling Ernæringsvitenskap  
Olympiatoppens helseavdeling  
Universitetet i Oslo, Avdeling Ernæringsvitenskap

OLYMPIATOPPEN



UiO : Universitetet i Oslo



NORGES IDRETTSHØGSKOLE

# Vedlegg 2

## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjekt

Dette skrevet er til alle potensielle forsøkspersoner. Det betyr at vi ber om din deltakelse i prosjektet, så fremt du oppfyller kriteriene for deltakelse: Du må være en godt trent, frisk og skadefri. Du kan ikke ha brukt D-vitamin tilskudd (i høyere dose enn det som er i tran og vanlige multivitaminer) de siste seks månedene, eller ha vært på solferie i sydlige strøk og/eller brukt solarium de siste tre månedene.

## Effekt av D-vitamin supplementering i behandling av suboptimal D-vitamin status hos godt trente personer

### Bakgrunn og hensikt

Internasjonale og nasjonale studier har det siste tiåret vist en høy forekomst av suboptimal D-vitamin status blant idrettsutøvere. Det er godt dokumentert at god D-vitamin status er nødvendig for optimal beinshelse, men det har også betydning for immunsystemet og muskelfunksjon. Det diskuteres derfor om dårlig D-vitamin status kan påvirke idrettsutøveres prestasjon i tillegg til deres helse. Soleksponering antas å være den viktigste faktoren for god D-vitamin status, og det er en utfordring for idrettsutøvere bosatt i Norge som ligger på høy breddegrad og som har minimal UV-stråling i store deler av året. Inntak av vitamin D i kosten alene gir ikke nok D-vitamin for å opprette mangel og sannsynligvis heller ikke for å opprettholde god status gjennom vinteren. Vi vet ikke hvilken dose D-vitamin som er nødvendig for å øke D-vitamin status fra et suboptimalt nivå til et tilstrekkelig/optimalt nivå eller hvor lenge supplementeringen bør foregå. Vi vet heller ikke hvilken dose som er tilstrekkelig for at norske idrettsutøvere skal unngå fall i D-vitamin status gjennom vinterhalvåret.

I denne studien ønsker vi å vurdere effekten av to ulike doser av D-vitamin supplement i behandling av suboptimal D-vitamin status hos godt trente personer. Vi vil også undersøke om det er noen sammenheng mellom D-vitamin status og muskelfunksjon hos forsøkspersonene, og om intervensjonen har noen effekt på disse parametrene.

Denne studien er en randomisert, placebokontrollert studie, som betyr at du som deltaker ikke vil få vite om du får vitamin D tilskudd eller placebo ("lurepille").

### Hvem får delta i studien?

Vi vil screene 100 forsøkspersoner for D-vitamin status. De forsøkspersonene som har lavest 25(OH)D-nivå, vil være med i studien, til sammen 60 personer. Du får beskjed på mail innen nyttår om du er inkludert i studien eller ikke.

De som ikke blir valgt ut til å delta i studien, vil få vite sin D-vitamin status og få veiledning i hvordan den evt kan forbedres. Vi inviterer de 20 personene som har best D-vitamin status, til å teste muskelfunksjon selv om de ikke blir inkludert i studien. De vil også få tilbud om å ta DEXA-måling. Disse testene og nye blodprøver vil gjøres i uke 3 i 2013, dvs 14-18. januar. Du kan lese mer om hva disse testene innebærer i de neste avsnittene.

### Hva innebærer studien?

Som deltaker i denne studien, vil du randomiseres (trekkes) inn i én av i tre forskjellige grupper, med 20 forsøkspersoner i hver gruppe. Hver gruppe vil i løpet av den åtte uker lange intervensjonen få forskjellig behandling; en gruppe får medium dosert vitamin D tilskudd, en gruppe får høy dosert vitamin D tilskudd og en gruppe får placebo.



Det vil bli tatt blodprøver (tradisjonelle venepreøver) av deg ved screeningen i desember 2012, ved oppstart av studien i januar 2013, etter 4 uker i februar og etter 8 uker ved avslutning av studien i mars. Blodprøvene vil analyseres for D-vitamin, parathyroidhormon (PTH), kalsium, fosfat, kreatinin, testosteron og SHBG ved Fürst laboratorium. Du vil få vite resultatene av blodprøvene etter at studien er avsluttet.

Styrketestene vil du gjennomføre på Norges idrettshøgskole. Tester av styrke vil inkludere 1 RM tester i beinpress og benkpress (i Smith-maskin), maksimal isometrisk styrke i kneekstensorene (MVC), hastighet på krautviklingen i en maksimal isometrisk kneekstensjon (RFD), krautvikling ved elektrisk stimulering med 20 Hz og 50 Hz impulstog og en Wingate-test (sykle så raskt som mulig i 30 sekunder). Vi vil også undersøke muskelsmerter med en individuell klinisk undersøkelse av deg, før og etter styrketestene. Til sammen vil styrketestene være i omlag 1-2 timer hver gang. Tidspunkter for testing avtales individuelt.

Du vil gjennomføre en DEXA-måling (dual-energy X-ray absorptiometry) ved starten og slutten av intervansjonen for å måle kroppssammensetning. DEXA-målingen gir informasjon om beinhelsen din (beinmasse og beinmineralitet) og hvor mye muskelmasse og fettmasse du har. Målingen gjøres i en helkroppsscanner der du ligger i noen minutter.

Når du møter til testene, vil du få utdelt et spørreskjema med spørsmål om kosthold (inntak av D-vitamin rike matvarer), solvaner, treningsvaner og luftveisinfeksjoner. Dette skal du fylle ut mens du er inne til testing. Du skal fylle ut dette skjemaet to ganger, ved starten av intervansjonen i januar og ved slutten av studien i mars.

#### **Viktig!**

Det vil være restriksjoner i bruk av alle kosttilskudd som inneholder D-vitamin i intervansjonsperioden. Det vil si at du ikke kan bruke noe annet enn tran mens du er med i studien.

#### **Ulemper ved å delta i studien**

Deltakelse i prosjektet fører til at du ikke kan benytte deg av noen kosttilskudd, annet enn tran, som inneholder D-vitamin. Styrketestene som gjennomføres, gir minimalt med ubehag og er raske og enkle å gjennomføre. Blodprøvetaking kan for noen merkes som litt ubehagelig, men er ikke farlig. DEXA-målingen innebærer en minimal, men ufarlig stråling. Det frarådes imidlertid å gjøre DEXA-måling under graviditet, og du kan derfor ikke være med hvis du er gravid.

#### **Fordeler ved å delta i studien**

Som deltaker får du tilbud om å få en samtale med en som kan gi deg resultatene fra DEXA-målingen. Du vil få vite hvordan din D-vitamin status er, og i samtalen kan du få råd om hvordan du kan optimalisere den med kosthold. I tillegg får du gjennomført en rekke tester som vil gi deg svar på muskelstyrke og andre tester av muskelfunksjon.

#### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg, skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten, og som kan finne tilbake til deg. Vi vil kun lagre informasjon om deg under ditt forsøkspersonnummer. Undervis i forsøket vil vi oppbevare en kodeliste med navn og forsøkspersonnummer. Denne kodelisten vil fysisk være låst inne, slik at det er kun forskerne tilknyttet studien som har adgang til den. Med en gang intervansjonen er over vil kodelisten som knytter navnet ditt til et forsøkspersonnummer bli slettet, og data vil fra denne dagen være anonymisert. De innsamlede

data, som da bare kan knyttes til et nummer, vil bli lagret i 20 år før de slettes. Blodprøvene vi tar av deg vil bli analysert innen tre måneder etter avsluttet intervensjon og deretter destruert.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg, vil ikke bli slettet.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn og trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Håvard Wiig på NIH på mail [havard.wiig@nih.no](mailto:havard.wiig@nih.no) eller på telefon 950 53 308.

3<-----

## **Samtykke til deltakelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

-----  
(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)



# Vedlegg 3

## Spørsmål om mosjon

Hvor ofte pleier du å mosjonere? (Ta et gjennomsnitt)

|               | Aldri                    | mindre enn 1             | 2 ganger i uken          | 3 ganger i uken          | 4 ganger i uken          | 5 ganger i uken          | 6 ganger i uken          | Hver dag                 |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Jogger        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Svømmer       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Styrketrening | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Annet         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Hvor hardt mosjonere du per gang? (Ta et gjennomsnitt)

|               | Lett aktivitet, blir hverken andpusten eller svett | Tung aktivitet, blir andpusten og svett | Tar meg helt ut          |
|---------------|--|---|--------------------------|
| Jogger        | <input type="checkbox"/>                           | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> |
| Svømmer       | <input type="checkbox"/>                           | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> |
| Styrketrening | <input type="checkbox"/>                           | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> |
| Annet         | <input type="checkbox"/>                           | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> |

Hvor lenge pleier du å mosjonere per gang?(Ta et gjennomsnitt)

|               | Mindre enn 15 minutter   | 15 til 29 minutter       | 30 minutter til 1 time   | mer enn 1 time           |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Jogger        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Svømmer       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Styrketrening | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Annet         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Draft



## Vedlegg 4

**Tabell 17 Serum-25(OH)D-status og endring i de forskjellige gruppene ved intervensjonsstart, midtveis og intervensjonsslutt, gitt i nmol/L.**

\*Signifikant, paret t-test (p<0.05)

| 25(OH)D<br>(nmol/L)<br>Δ fra<br>intervensjonsstart | Placebo |       |       | 76 µg |       |       | 152 µg |       |       |
|--|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
|  | Uke 1   | Uke 4 | Uke 8 | Uke 1 | Uke 4 | Uke 8 | Uke 1  | Uke 4 | Uke 8 |
|  | 52      | 53    | 42    | 55    | 91    | 91*   | 53     | 130   | 126*  |
|  | 0       | 1     | -10   | 0     | 36    | 36    | 0      | 77    | 73    |

**Tabell 18 Serum-25(OH)D-status og endring i status for kvinner i de forskjellige gruppene ved intervensjonsstart, midtveis og intervensjonsslutt, gitt i nmol/L.**

#Signifikant, paret t-test (p<0.05)

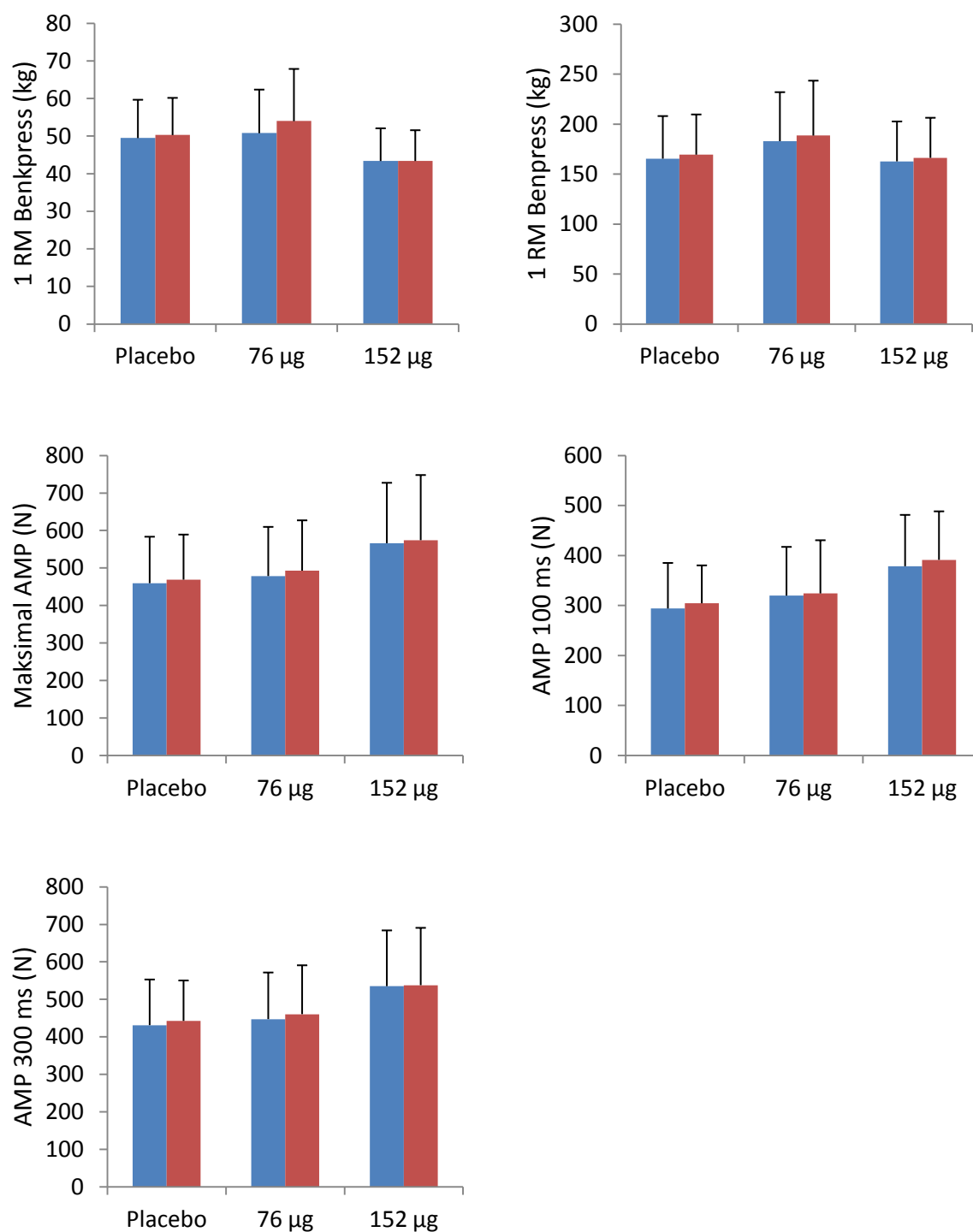
| 25(OH)D<br>(nmol/L)<br>Δ fra<br>intervensjonsstart | Placebo |       |       | 76 µg |                 |       | 152 µg |                  |       |
|--|---------|-------|-------|-------|-----------------|-------|--------|------------------|-------|
|  | Uke 1   | Uke 4 | Uke 8 | Uke 1 | Uke 4           | Uke 8 | Uke 1  | Uke 4            | Uke 8 |
|  | 53      | 54    | 43    | 57    | 98 <sup>#</sup> | 93    | 53     | 142 <sup>#</sup> | 124   |
|  | 0       | 1     | -10   | 0     | 41              | 36    | 0      | 89               | 71    |

**Tabell 19 Serum-25(OH)D-status og endring i status for menn i de forskjellige gruppene ved intervensjonsstart, midtveis og intervensjonsslutt, gitt i nmol/L.**

<sup>†</sup>Signifikant, paret t-test (p<0.05)

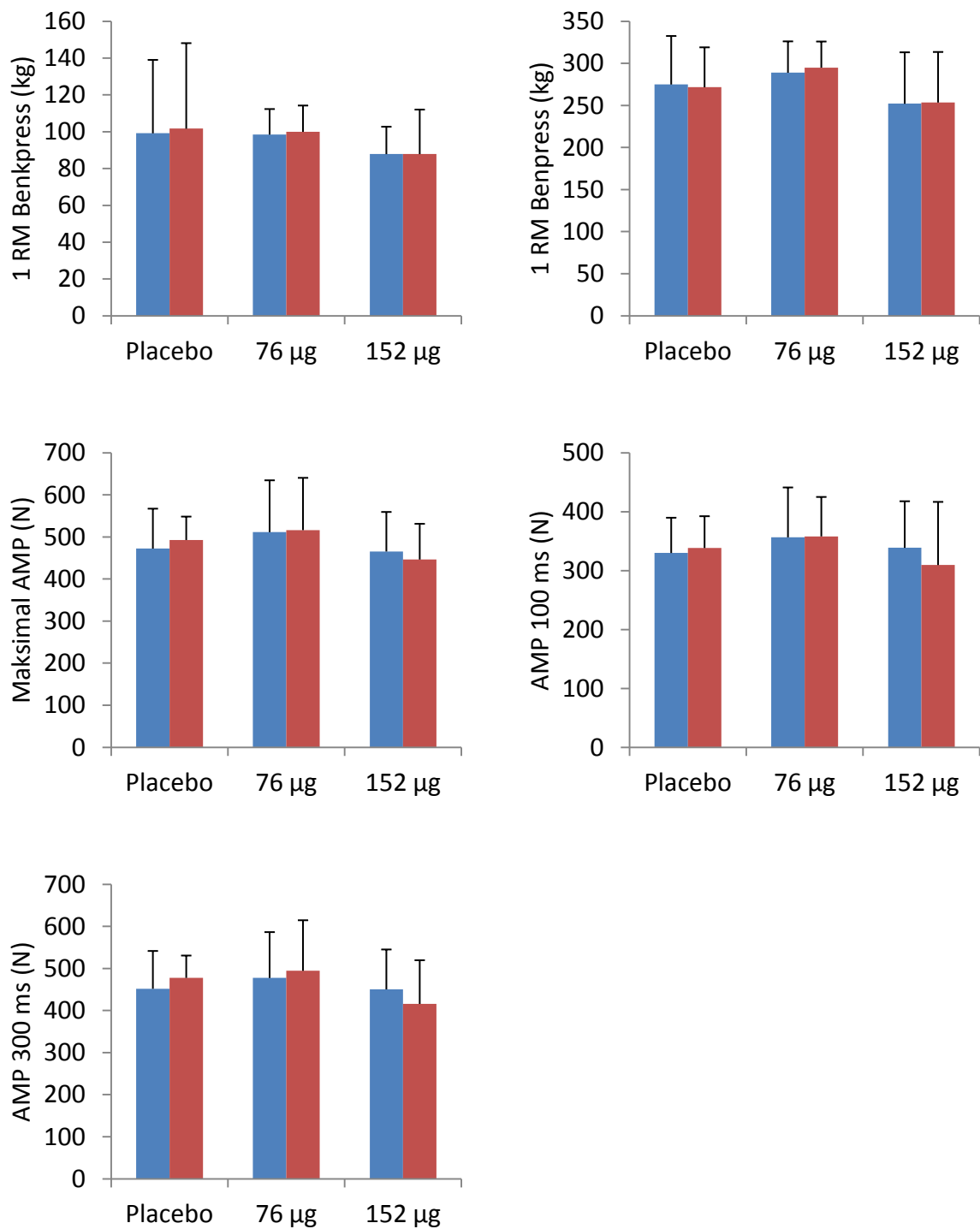
| 25(OH)D<br>(nmol/L)<br>Δ fra<br>intervensjonsstart | Placebo |       |       | 76 µg |       |       | 152 µg |                  |       |
|--|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------------|-------|
|  | Uke 1   | Uke 4 | Uke 8 | Uke 1 | Uke 4 | Uke 8 | Uke 1  | Uke 4            | Uke 8 |
|  | 45      | 48    | 38    | 50    | 78    | 86    | 52     | 117 <sup>†</sup> | 127   |
|  | 0       | 3     | -7    | 0     | 28    | 36    | 0      | 65               | 75    |

## Vedlegg 5



Figur 15 Endringer i styrkeparametre for kvinner fra intervensjonsstart (blå søyle) til intervensjonsslutt (rød søyle). Verdiene er gitt som gjennomsnitt med standardavvik. Signifikante p-verdier er gitt ved #.

## Vedlegg 6



Figur 16 Endringer i styrkeparametre for menn fra intervensjonsstart (blå søyle) til intervensjonsslutt (rød søyle). Verdiene er gitt som gjennomsnitt med standardavvik. Signifikante p-verdier er gitt ved #.